

Das Wiskott-Aldrich-Syndrom

**Multifaktorielle Analyse von 171 Fällen,
einschließlich zwölf Beobachtungen an der
Universitäts-Kinderklinik München (1937–1976)**

Hedwig Tischler

1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Kinderklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. K. Betke

Das Wiskott-Aldrich-Syndrom.
Multifaktorielle Analyse von 171 Fällen, einschließ-
lich zwölf Beobachtungen an der Uni-
versitäts-Kinderklinik München (1937-1976).

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hedwig Tischler
aus
München
1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Marget

Mitberichterstatter: Prof. Dr. O. Braun-Falco

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 7.12.1978



Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Historie	2
3. Kasuistik	5
3.1 Klinik	34
3.1.1 Blutungen	34
3.1.2 Ekzem	37
3.1.3 Infektionen	38
3.1.4 Sonstige klinische Zeichen	43
3.2 Immunologie	47
3.2.1 Humorale Immunität	47
3.2.2 Zelluläre Immunität	55
3.2.3 Unspezifische Immunität	57
3.2.4 Zusammenfassung der immuno- logischen Befunde beim WAS	59
3.3 Hämatologie	60
3.3.1 Thrombozyten	60
3.3.2 Gerinnungsstatus	65
3.3.3 Erythrozyten	66
3.3.4 Leukozyten	66
3.3.5 Weitere Untersuchungen	69
3.4 Pathologie	71
3.4.1 Knochenmark	71
3.4.2 Milz	72
3.4.3 Lymphknoten	73
3.4.4 Thymus	74
3.4.5 Nasopharyngeale Lymphorgane	75
3.4.6 Haut	75
3.5 Tumoren und Autoimmunkrankheiten	76
3.5.1 Tumoren	76
3.5.2 Autoimmunkrankheiten	81

3.6 Therapie	83
3.6.1 Hämorrhagische Diathese	83
3.6.2 Infektionen	87
3.6.3 Ekzem	94
3.7 Prognose	95
3.7.1 Lebenserwartung	95
3.7.2 Todesursachen	98
3.8 Genetik	101
3.8.1 Geographische Verteilung	101
3.8.2 X-chromosomal rezessiver Erbgang	103
3.8.3 Prädisponierende Faktoren	104
3.8.4 Chromosomenanalyse	106
3.8.5 Nachweis von Konduktorinnen (Heterozygotentestung)	106
3.8.6 Genetische Beratung und pränatale Diagnostik	109
4. Varianten und inkomplette Formen des WAS	110
5. Pathogenese	114
5.1 Allergische Diathese	114
5.2 Störung im afferenten Schenkel der Immunität	115
5.3 Thymus und Thymosin	116
5.4 Stoffwechseldefekt	117
6. Differentialdiagnose	119
6.1 Thrombopenie	119
6.2 Immundefizienz	121
6.3 Ekzem	121
7. Zusammenfassung	124
8. Literaturverzeichnis	126

Abkürzungen

Ag	= Antigen
Ak	= Antikörper
Au-Ag	= Australia-Antigen
DNCB	= Dinitrochlorbenzol
GVHR	= "graft-versus-host-reaction" (=Transplantat- gegen-den-Wirt-Reaktion)
Ig	= Immunglobulin
ITP	= Idiopathische thrombozytopenische Purpura
LDCF	= von Lymphozyten gebildeter chemotaktischer Faktor
MIF	= Makrophagen-Migrations-Inhibitor-Faktor
MLCR	= "mixed lymphocyte culture reaction" (=ge- mischte Lymphozytenkultur)
PHA	= Phytohämagglutinin
RES	= Retikuloendotheliales System
RFC	= Rosetten-formende Zellen
TF	= Transfer-Faktor
WAS	= Wiskott-Aldrich-Syndrom

1. E I N L E I T U N G

Das klinische Bild und die Pathogeneseforschung des Wiskott-Aldrich-Syndroms (WAS) sind aufgrund der charakteristischen Symptomentrias - thrombozytopenische Blutungen, Infektionsanfälligkeit, Ekzem - und der rezessiv-geschlechtsgebundenen Vererbung nicht nur für den Pädiater, sondern in gleichem Maße auch für den Hämatologen, Immunologen, Dermatologen und Genetiker wichtig und interessant. Entsprechend diesen vielen, möglichen Ansatzpunkten wurde und wird diesem Krankheitsbild (vor allem in den Vereinigten Staaten) große Aufmerksamkeit geschenkt. Dennoch ist es 40 Jahre nach der Erstbeschreibung immer noch nicht gelungen, die Pathogenese dieses Syndroms zu klären. Damit fehlen auch die Voraussetzungen für eine kausale Therapie und eine Abgrenzung von ähnlich verlaufenden Krankheitsbildern.

Die Diskussion dieser vielschichtigen Krankheit darf also in keinem wesentlichen Punkt als abgeschlossen betrachtet werden, obwohl in den letzten Jahren vor allem auf dem Gebiet der Immunologie und Hämatologie, aber auch der Therapie des WAS neue Kenntnisse erworben werden konnten.

Dem WAS als "Experiment der Natur" kommt auch dadurch besondere Bedeutung zu, daß man sich von der endgültigen Aufdeckung der Pathogenese entscheidende Informationen über immunbiologische Vorgänge bei Infektionen und der Malignomentstehung erhoffen kann.

Es sollte die Aufgabe dieser Arbeit sein, eine Zusammenfassung der in der Literatur mitgeteilten und aller verfügbaren deutschen Fälle von WAS aus klinischer, hämatologischer, infektiologischer und immunologischer Sicht zu analysieren. Da das Krankheitsbild selten ist, können nur von Sammelstatistiken signifikante Aussagen erwartet werden.

2. HISTORIE

1937 beschrieb Wiskott (177) unter dem Titel "Familiärer, angeborener Morbus Werlhofii?" als erster ein Krankheitsbild, das gekennzeichnet war durch:

1. eine Neigung zu Blutungen, deren Quelle ganz vorwiegend im Darmtrakt lag,
2. eine auffällige Anergie und Resistenzlosigkeit gegenüber Infektionen,
3. eine pastöse, zu Ödemeinlagerung und Gewichtsschwankungen disponierende Körperbeschaffenheit, sowie Ekzemplakonekstitution.

Er konnte es an drei Brüdern beobachten, die mit 18, vier und acht Monaten an Blutungen und/oder Infektionen starben. Die vier Schwestern der Patienten zeigten keines der Symptome.

Im Blutbild dieser drei Säuglinge fand man Thrombozytopenie, Neigung zu Lymphopenie und zeitweise eine Eosinophilie. Bei einem der Knaben fielen granulafreie und granulaarme Thrombozyten sowie granulafreie Knochenmarksriesenzellen als vorwiegende Megakaryozytenform auf. Blutungs- und Gerinnungszeit lagen im Bereich der Norm, die Retraktion fehlte. Diese Befunde veranlaßten Wiskott (177), das Krankheitsbild den erblichen Thrombopathien im weiteren Sinne zuzuordnen.

1954 berichteten dann Aldrich, Steinberg und Campbell (2) über ein Syndrom "... characterized by draining ears, eczematoid dermatitis and bloody diarrhea". Ihr Patient stammte aus einer großen Familie holländischen Ursprungs, deren Stammbaum Aldrich et al. (2) über sechs Generationen aufzeichnen konnten. Daraus ergab sich, daß die Krankheit niemals weibliche Familienmitglieder befallen hatte, und daß von 40 Knaben 16

im Säuglingsalter gestorben waren. Von diesen hatten zehn sicher an Jtitiden, Ekzem und blutiger Diarrhoe gelitten. Aldrich et al. (2) schlossen daraus, daß ein eigenständiges Krankheitsbild mit X-chromosomal rezessiver Vererbung vorlag. Die Beobachtungen von Wiskott (177) waren Aldrich nicht bekannt.

Krivit und Good (103) konnten 1959 den Stammbaum der holländischen Familie vervollständigen und den von Aldrich et al. (2) gefundenen Erbmodus bestätigen. Es stellte sich nämlich heraus, daß von acht Kindern zweier wahrscheinlicher Konduktorinnen zwei Mädchen und drei Knaben gesund waren, während drei weitere Knaben die typischen Symptome zeigten. Die Zahlenverhältnisse entsprechen damit denen, die man bei einer X-chromosomal rezessiven Vererbung erwartet.

In den folgenden Jahren nahm die Zahl der Publikationen über Fälle von WAS ständig zu. (s. Abb. 1, S. 4).

Krivit und Good (103) prägten den Begriff Aldrich-Syndrom, der im amerikanischen Schrifttum heute noch vereinzelt anzutreffen ist. Die meisten Autoren in USA und Europa geben aber der historisch korrekteren Bezeichnung Wiskott-Aldrich-Syndrom, die von Gelzer und Gasser (63) stammt, den Vorzug.

Die ersten ausführlichen, immunologischen Untersuchungen verdanken wir ebenfalls Krivit und Good (103). Sie fanden als einzige, konstante Abweichung von der Norm ein Fehlen oder starke Verminderung der Isohämagglutinine, außerdem bei zwei Patienten inkonstant verminderte Antikörperantworten auf bakterielle Antigene.

1960 stellten Eitzman und Smith (57) bei einem WAS-Patienten immunelektrophoretisch einen Mangel an Ig M und eine Erhöhung von Ig A fest. Dieses Muster gilt heute - bei einem normalen Ig G-Wert - als typisch, wenn auch nicht obligatorisch.

Cooper et al. (37) haben 1964 gezeigt, daß die kutanen Reaktionen vom Spättyp fehlen oder nur minimal vorhanden sind und damit neben der humoralen auch die zelluläre Immunität gestört ist.

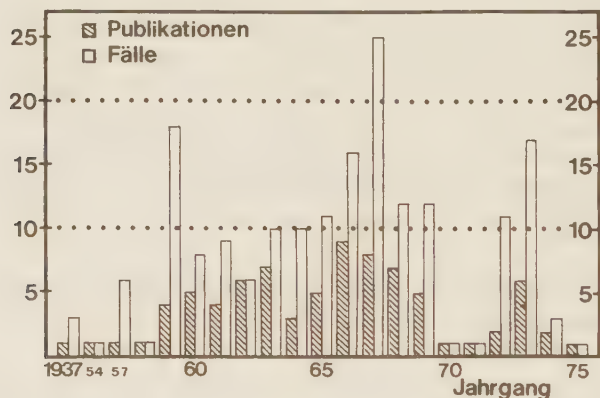


Abb.1: Zahl der Publikationen und Fälle von WAS von der Erstbeschreibung im Jahre 1937 bis 1975
(Der Aufstellung wurden die Daten der Tab.1a und 1b zugrundegelegt;außer den Einzelfällen sind auch deren Brüder mit gesichertem WAS enthalten.)

Elektronenmikroskopische Untersuchungen von WAS-Thrombozyten wurden erstmals in der Arbeit von Gelzer und Gasser (63) 1961 veröffentlicht. Die Ergebnisse - verminderter Durchmesser der Thrombozyten und morphologische Abweichungen hinsichtlich des Hyalomers und Granulomers - wurden später von Gröttum et al. (72) und Kim et al. (102) bestätigt, die 1969 unabhängig voneinander entdeckten, daß die Überlebenszeit au-

tologer Thrombozyten verkürzt ist. Das bedeutet, daß die Thrombozytopenie beim WAS auf eine gesteigerte periphere Zerstörung der Blutplättchen zurückzuführen ist und nicht auf eine mangelhafte Produktion.

Baldini et al. (13) untersuchten den qualitativen Thrombozytendefekt und die biochemischen Funktionen, wobei sie 1972 eine Störung im Energiestoffwechsel der Thrombozyten fanden.

3. K A S U I S T I K

Insgesamt sind in der Literatur bis heute etwa 130 Einzelfälle von WAS ausführlich beschrieben, weitere 50 Fälle und ungefähr 80 Verwandte mit sicherem WAS erwähnt, so daß sich eine Summe von knapp 260 Fällen ergibt. Hierbei sind die Fälle nicht mitgerechnet, die in Arbeiten mit spezieller Problemstellung - z.B. im Vergleich verschiedener, immunologischer Erkrankungen - aufgeführt sind, da man nicht sicher feststellen kann, ob sich hier Fälle überschneiden.

Hinzu kommen 20 nicht publizierte, deutsche Fälle. Diese bestehen aus drei Patienten der Universitäts-Kinderklinik München (N. Andreas, St. Sven, B. Hans-Jürgen) und 17 Fällen aus Westdeutschland, die wir mit Hilfe einer Umfrage eruieren konnten. Drei von diesen Fällen (K. Frank, L. Thomas, L. Alexander) wurden inzwischen ebenfalls an die Universitäts-Kinderklinik München überwiesen. Die Krankenblätter von fünf weiteren Patienten konnten aus verschiedenen Gründen nicht eingesehen werden (Bonn, Ludwigsburg, Nürnberg).

An dieser Stelle möchten wir allen beteiligten Klinikdirektoren und Kollegen für die freundliche Mitarbeit danken, ins-

besondere für die Überlassung von Krankengeschichten:

Universitäts-Kinderklinik Berlin, Prof. Helge, Dr. Müller (M.A.
Thomas, M.A. Stefan)

Universitäts-Kinderklinik Bonn, Prof. Burmeister (N.N.)

Vestische Kinderklinik Datteln, Prof. Rodeck (L. Thomas, L. Andreas,
L. Heinz)

Städt. Kinderklinik Dortmund, Prof. Friederiszick (K. Frank)

Kinderklinik Dortmund-Derne, Prof. Triebold (K. Michael)

Universitäts-Kinderklinik Erlangen, Prof. Windorfer (K. Frank,
L. Alexander)

Universitäts-Kinderklinik Lübeck, Prof. Hansen, Dr. Gunschera
(A. Ramin)

Krankenhaus Ludwigsburg, Dr. Könitz (N.N.)

Universitäts-Kinderklinik Münster, Prof. Bachmann (B. Michael)

Städt. Kinderklinik Nürnberg, Prof. Schreier (2 Brüder)

Kinderkrankenhaus Passau, Dr. Scherzer (L. Alexander)

Städt. Kinderklinik Regensburg, Dr. Schütz (L. Alexander)

Klinik St. Hedwig Regensburg, Prof. Hanssler, Dr. Ludwig (L. Alex.)

Universitäts-Kinderklinik Würzburg, Prof. Ströder, Dr. Kühner (B.
Thomas)

Addiert man zu diesen 20 Fällen die bereits publizierten,
deutschen Fälle, nämlich

6 aus der Uni-Klinik München, je 3 von Wiskott (177) und
Tympner (161)

3 aus der Uni-Klinik Tübingen, Fassbinder (60)

1 aus der Uni-Klinik Gießen, Koch (105)

1 aus der Städt. Klinik Berlin-Buch, Flekova (61),

so erhält man eine Summe von 31 Patienten mit WAS in Deutschland.

Weltweit darf man mit einer Zahl von rund 300 WAS-Fällen rechnen. Über die Dunkelziffer der nicht erkannten und nicht publizierten Fälle gibt es keine Schätzungen.

Tabelle 1a: Zusammenstellung der wichtigsten Daten von 144 Patienten mit Wiskott-Aldrich-Syndrom

Fallnr.	AUTOREN		GENETIK		
			Brüder	Eltern	sonstige Verwandte
1	Wiskott	1937	] 1 gesund 1 an WAS gest. 1 gesund nicht keine		C. Darmblutungen
2	"				"
3	Aldrich et al.	54			16 mit WAS
4	Huntley und	1957			O.Ekz. mit 4 M.gest.
5	Dees			gesund	o.B.
6	"			bekannt	
7	"			2 Aborte	C.Ekz., Blt. mit 4 J. gest.
8	"				leer
9	Sansone	1958	] 1 gesund "	gesund	
10	Krivit und	1959		"	
11	Good				S. Ekz.
12	"				3 an WAS gest, 2 C.Ekz.
13	"		keine	gesund	
14	"		1 gesund	gesund	T.O.Asthma, Ekz.
15	"		1 Asthma	gesund	C. des Aldrich-Falles
16	* "		keine	gesund	
17	"		1 WAS, 2 ges.		
18	Mills und	1959	1 WAS, 1 ges.		
19	Winkelmann		1 WAS		] Cousins
20	"		1 WAS		
21	Midulla	1960	] 1 gesund	M.TP	
22	"			"	
23	"			"	
24	Pierson et al.	60	keine	gesund	o.B.
25	Cassimos et al.	60	keine		o.B.
26	Rivera und	1960	keine		5 O.an Inf.+Blt.gest.
27	Biehuseu				
28	Gordon	1960	] 1 gesund		O.Blt.+Inf.mit 1 J.
29	"				gest.
30	Coleman et al.	61			2 an Blt.gest.
31	Koch	1961			TP
32	Kildeberg	1961	keine	gesund	2 O.WAS?, S.NM-Allergie
33	Gelzer und	1961	] 1 an WAS	V.Asthma	o.B.
34	Gasser			"	o.B.
35	"			"	o.B.
36	"				Ekz., Diabetes mellitus
37	"		keine		2 C. an WAS gest.
38	Cliff (Ref.155)	1961			1 C.WAS, 3 O. Blt.

Abk.: gest.=gestorben, Blt.=Blutung(en), Inf.=Infektion(en), Ekz.=Ekzem, M.=Monate, J.=Jahre, o.B.=ohne Befund, M.=Mutter, V.=Vater, S.=Schwester, C.=Cousin, T.=Tante, O.=Onkel, GM=Großmutter, TP=Thrombozytopenie,
] = die beschriebenen Fälle sind Brüder usw.
 * = Fall identisch mit Fall 1 von St.Geme et al. (Ref.155)

Fallnr.	VERLAUF				ALLGEMEINES		
	Alter bei			Todesursache	GJ	Land	Bemerkung
	Erkr.	Tod	Publ.				
1	1 T	18 M		Darmblutungen	26	BRD	
2	1 T	4 M		Sepsis ?	33	"	
3	3 W	8 M		Blutung, Infekt.	34	"	Ileus
4	4 T	1 J		Blutung		USA	
5	3 M	22 M		Meningitis	46	"	
6	1 W	28 M		Pneumonie	50	"	Minderwuchs
7	2 W	14 M		Pneumonie	47	"	NM-Allergie
8	2 W	27 M		Pneumonie, NN-Bl	51	"	
9	3 M	7, 5 J		Meningitis	48	"	
10	4 T	7 M		Pneumonie		Italien	Mißbildungen
11	5 M	3 J		cerebrale Blt.	49	USA	Penicillin- Allergie
12	3 T	2 J		Anämie, Infekt.	50	"	
13	1 T	8 M		Sepsis	53	"	Hirntumor ?
14	3 W	13 M		NN-Blutung	53	"	
15	11 T	18 M		Sepsis, Pneumonie	54	"	Ileus
16	6 T	32 M		Herpes simplex	55	"	
17	9 T	23 M		Sepsis, Pneumonie	56	"	
18	1 T	15 M		Pneumonie		"	
19	2 W	5 M		Pneumonie	56	"	
20	~ T	3, 5 J		cerebrale Blt.	55	"	Minderwuchs
21	1 T	26 M		cerebrale Blt.	53	Italien	
22	1 T	1 M		Pneumonie	56	"	
23	1 T		18 M		58	"	
24	6 W	1 J		gi. Blt.	56	Frankreich	
25	6 W		17 M		58	Griechenl.	Kontaktdermatitis
26	1 W		6 M		59	USA	
27	4 M	5 J		NN-Blutung	49	England	
28	3 M		2 J		57	"	
29	6 T	20 M		Blt., Tumor		USA	
30					50	FRD	
31	3 W	2, 5 J		Tumor	55	Dänemark	Pylorusstenose
32	2 W	17 M		Herpes simplex	53	Schweiz	
33	2 M	22 M		Pneumonie	55	"	
34	2 W	3, 7 J		Perfor. U.v.	57	"	Minderwuchs
35	1 M	7 J		Mesenterialve- nen-Thrombose	48	"	
36	2 W		4 J		57	"	Serum-AS↓
37	3 M	20 J		Tumor, Infekt.		USA	

Abk.: Erkr.=Erkrankung, Publ.=Publikation, T=Tage, W=Wochen,
 NM=Nahrungsmittel, NN=Nebenniere, gi=gastrointestinal,
 Perfor.U.v.=Perforation eines Ulcus ventriculi,
 ~=einige, ↓=erniedrigt, AS=Aminosäuren, GJ=Geburts-
 jahr 19..

Fallnummer	KLINIK												THERAPIE						
	Infekt.			Ekzem	Petechien	Melaena	Epistaxis	Hämaturie	Hämatemesis	Hepatomegalie	Spleno- megalie	Lymphadenopatie	Tumor	Splenektomie	Transfer-Faktor	Steroide	Gamma- globulin	Transfusion	Transplantation (Knochenmark)
	bakteriell	viral	mykologisch																
1	+			+															
2	+			+															
3	+			+															
4	+			+															
5	+			+										+				Blut	
6	+			+										+				Blut	
7	+			+										+				Blut	
8	+			+										+					
9	⊕			+										+					
10	+	+		+										+				Blut	
11	⊕		⊕	+					+					+				Blut	
12	+			+										+				Blut	
13	+			+										+					
14	+			⊕															
15	+			+															
16	+		+	+														Blut	
17	+			+														Blut	
18	+			+														Blut	
19	⊕			+						+								Blut	
20	+			⊕										+				Blut	
21	+	+		+												+		Blut	
22	+			+							+							Blut	
23	+			+												+			
24	+			⊕												+			
25	⊕			+							+							Blut	
26	+	+		+															
27	+			⊕							+			+					
28	+			+															
29	+	+		+							+							Blut	
30	+			+										+					
31	+			+						+								Blut	
32	+	+		+												+		Blut	
33	+			+												+			
34	+			+												+			
35				⊕												+			
36	+			⊕										+		+		Plasm	
37	+	+	+	⊕		+	+				+	+	+	+	+	+	+	Blut	

Abk.: += ja, positiv, - = nein, negativ, ⊕ = erstes Symptom,

Fallnummer	HÄMATOLOGIE										IMMUNOLOGIE										
	Thrombozyten	Erythrozyten	Hb	Leukozyten	Eosinophile	Neutrophile	Monozyten	Lymphozyten relativ	Lymphozyten absolut	Blutungszeit	Gerinnungszeit	Retraktion	Coombs-Test	Thromb.-Agglutinin	Ig gesamt	Ig G	Ig A	Ig M	Ig E	Isohämagglutinin	kut. Reak. v. Spättyp
1	>	↕			↑			↓		n	n										
2	>	↕								n	n										
3	>	↕		↓	↑	↑	n↑		1408-3564	n	n	-									
4	>	↕		↓	n		n	↓	2520	↑	↑	-									
5	>	↕		↓	↑	↑	n	↓	3600		n										
6	>	↕		↓	↑	↑	n	↓	2270	n											
7				n	n	↑	n	↓	5040	n											
8	>			n	↑	n	↑	↓	2390												
9	>	↓		n	n↑		↑	↓	3510			↓									
10	>	n		n	n		n	↓	2500	↑	n	-									
11	>	n		n	↑	↑	n	↓	1120	↑	n										
12	>	↓		n	↑	↑	n	↓	1800	↑	n										
13	>			n	n	n	↑	↓	2730	↑	n				↑					-	
14	>	<		n	↓	n	n	↓	2740	↑					n					-	
15	>	<		↓	n	n	n	↓	4840	↑					↑					-	
16	>	↓		↓	n	n	n	↓	3185	↑				-	n					↓	
17	>			↓	↑	↑	n	↓	2920		n			-	↑					-	
18	>	↓		n	n	n	n	n	3174	↑	n			-	n						
19	>	↓		n	n	n	n	n	5390		n			-	n						
20	>	↓		n	↑	n	n	↓	1280						n						
21	>	↓																			
22																					
23	>	↓					↑	↓	3570	n				+	n						
24	>	n	n	n	n	↓	↑	↓	5570	↑	n	↓		-							
25	>	↓		n	n	↑	↑	↓	5800	↑	n				n					↓	
26	>			n	↑		↑	↓	5870					-							
27	>	↓		n																	
28	>	↓		n																	
29	>	↓	↓	n↑	↑	↑	↑	↓	450-4100					-							
30	>	↓		↑	n↑	↑	n	↓	1876-6300		n			-	↑	↑	↑	↑		↓	
31	>	↓		n	n	↑	n	↓	5000	↑				-	↑						
32	>	n		n	↑	↑				↑	n	-		-	n						
33	>	↓		n	n					↑		-			n						
34	>				↑																
35	>	↓		↓	↑					↑	↑	-									
36	>	↓		n	n	n		↓	2310	↑	n	-			↑	↑				-	
37	>	<	n	n↑	n	n	n	n	2790	↑		↓			↓		↓				↓

Abk.: Thromb.= Thrombozyten, kut.Reak.v.Spättyp= kutane Reaktion vom Spättyp, n= normal, ↑ = erhöht, ↓ = vermindert, -= negativ, fehlen, > = über 30 000, < = unter 30 000, n↑ = normal bis erhöht, n↓ = normal bis erniedrigt

Nr.	PATHOLOGIE			
	Knochenmark	Lymphknoten	Milz	Thymus
1				
2				
3	granulafreie M.			
4	MZ.n,granulaarm			
5	MZ.n,keine PB		histolog. normal	
6	MZ.n,keine PB, Eos.↑		histolog. normal	
7				
8			normal	
9	MZ.↑,keine PB		normal	
10	MZ.n,PB↓			
11	MZ.n,PB n,Eos.↑	ret.Hyperplasie		unauffällig
12	MZ.n,PB n,Eos.↑			
13	MZ. n	ret.Hyperplasie	ret.Proliferation	unauffällig
14	MZ.↑,inaktive↑		normal	
15	MZ.n	ret.Hyperplasie		unauffällig
16	MZ.↓,Eos.↑	ret.Zellen↑		unauffällig
17	MZ.n,PB n,Eos.↑	ret.Hyperplasie		unauffällig
18	MZ.n,PB↓			
19	MZ.↓		Fibrose,Eos.↑	
20	MZ.↓,Eos.↑			
21				
22				
23	MZ.n,PB↓			
24	MZ.n,inaktive↑			
25	MZ.n,PB↓			
26	M.normal			
27	normal			
28	MZ.n,PB↓			
29	MZ.n,	maligne Retikuloendotheliose		
30				
31	MZ.n-↑,inaktive↑ hypersegm.Kerne			
32	MZ.↓,alle inaktiv, Eos.↑		follikelarm,ret. Zellen↑	
33	MZ.n,inaktive↑			
34	MZ.↓,inaktive↑			
35	Eos.↑,sonst n		ret.Zellen↑	
36	MZ.↓,alle inaktiv			
37	MZ.n-↓,inaktiv	ret.Hyperplasie	normal	

Abk.: M.= Megakaryozyten, MZ.= Megakaryozytenzahl, PB= Plättchenbildung, Eos.= Eosinophile, ret.= retikuläre, hypersegm.= hypersegmentiert

Tabelle 1a: Fortsetzung

Fallnr.	AUTOREN		GENETIK		
			Brüder	Eltern	sonstige Verwandte
38	CPC (Ref.41)	1962			c.B.
39	Gualdoni	1962		gesund	o.B.
40	Moynahan	1962			2 O.Ekz.+Blt.früh gest
41	Royer-Corby (zit.n.Alagille)				WAS
42	Lindberg*,Palmgren	62	Ekz.	gesund	Ekz.,Asthma
43	Villares et al.	1963	gest.WAS?	gesund	3 O.mit Blt.früh gest.
44	Alagille	1963	WAS		
45	Amiet	1963	keine	M.Allerg.	o.B.
46	"	1	gesund		o.B.
47	Flekova	1963		gesund	O.WAS?,GM Asthma
48	Marchal et al.	1963	]	M.Nasen-	O.Blt.,2 O.früh gest.
49	"			bluter.	"
50	Root,Speicher	1963	gesund		o.B.
51	Niordson,Schmidt	63			
52	Weintraub,Wilson	64	keine	gesund	
53	Johnson et al.	1964	gesund		o.B.
54	Daloz et al.	1965	gest.WAS	M.TP,Blt.	o.B.
55	Lanzkowsky,Levy	1965	keine		O.gest.an WAS?
56	St.Geme et al.**	1965	mit WAS		
57	Hastrup,Grahl-Madsen	1965	gesund	gesund	2 O.gest.an WAS?
58	Ravin	1966	mit WAS		O.an Blt.gest.
59	Chrzanowski,Gniot	66			
60	Fassbinder	1966	Asthma	M.Blt.	] S.Urticaria Allergosen Allergosen
61	"	1	Inf.		
62	"	2	gesund		
63	Ungari et al.	1966	keine	gesund	o.B.
64	Barsky,Momtaz	1966			Ekz.,Asthma
65	Chaptal et al.	1966	keine	gesund	
66	Kalus,Holub	1966	keine		o.B.
67	Pearson et al.	1966	gest.WAS?		O. an WAS gest.?
68	"	1	gest.WAS?		4 O.gest.an WAS?
69	"	1	gest.WAS?		
70	Radl et al.	1967	mit WAS		
71	Bognar et al.	1967			
72	Bartolozzi,Franchini	1967	keine		T.Ekz.,O.Nasenbluten
73	De Graciansky, Schaison	1967	gest.WAS?	V.Ekz.	
74	Bitar,Lightwood	1967	gest.WAS?	gesund	

Abk.: WAS? = fragliches WAS, zit.n.= zitiert nach

*= Fall identisch mit dem von Jørgensen (Ref.95) und Palmgren und Lindberg (Ref.129)

**= Fall 3 identisch mit Fall 3 von Ten Bessel et al.(Ref.160)

Fallnr.	VERLAUF				ALLGEMEINES		
	Alter bei		Todesursache	GJ	Land	Bemerkung	
	Erkr.	Tod					Puill
38	5 W	5 J		Infektionen	53	England	NM-Allergie
39	4 M	1 J		cerebrale Blt.	58	Italien	
40	2 M		3 J			England	
41	1 M		6,5J			Frankreich	
42	3 W		5,5J		55	Schweden	
43	3 T	7 M		Hämatemesis	62	Spanien	
44	2 M		20 M			Frankreich	
45	1 W	7,8J		Tumor	52	Schweiz	
46	1 J		5,7J		59	"	
47	8 W	14 M		Meningitis	61	BRD	
48	3 W	6,8J		Blutungen	55	Frankreich	
49	6 M	3,8J		Infektionen	58	"	
50	2 M	3 J		Infektionen	57	USA	
51	4 M		1 J		62	Dänemark	
52	5 W	18 M		Pneumonie		USA	
53	1 M	6 M		Infektionen	63	"	Minderwuchs
54	2 T	11 M		Pneumonie	63	Frankreich	Paraproteinämie
55	1 M	11 M		Pneumonie		Südafrika	
56	2 T	6,5J		Tumor		USA	
57	1 W	19 M		Infektionen	61	Dänemark	Minderwuchs
58	1 T		2 J			USA	hämolyt. Anämie
59			11 M			Polen	
60	5 T	2 J		Pneumonie	33	BRD	
61	6 W	9 M		Pneumonie	59	"	
62	10 W	5 M		Pneumonie	62	"	
63	1 T		10 J			Italien	
64	S T		7 M		66	USA	
65	5 M	3 J		Tumor	56	Frankreich	
66	1 M	17 M		Anämie	62	CSSR	
67	1 M	8,7J		Tumor		USA	
68	1 M	3 J		Meningitis		"	
69	6 W	8 J		Sepsis		"	
70	5 W	13 J		Tumor	52	CSSR	Paraproteinämie
71						Ungarn	
72	4 M		27 M		63	Italien	Paraproteinämie
73	4 M	1 J		gl. Blutung		Frankreich	
74	1 M	13 M		Sepsis		Libanon	Mucoviscidose

Fallnummer	KLINIK												THERAPIE						
	Infekt.			Ekzem	Petechien	Melaena	Epistaxis	Hämaturie	Hämatemesis	Hepatomegalie	Splenomegalie	Lymphadenopathie	Tumor	Splenektomie	Transfer-Faktor	Steroide	Gammaglobulin	Transfusion	Transplantation (Knochenmark)
	bakteriell	viral	mykotisch																
38	+			⊕	+														
39	⊕	+		⊕	+				+	+						+		Blut	
40	+	+		⊕		+	+	+				+							
41	+	+		⊕															
42	+	+		+	+	⊕													
43	+		+	+		⊕												Blut	
44	⊕			+	+											+			
45	+			+	+	⊕	+	+		+				+		+			
46	+			⊕						+						+		Blut	
47	+	+		+	⊕					+						+			
48	+	+		+	+	+	+			+					+	+		Blut	
49	+			⊕	+	+	+							+	+	+			
50	+	+	+	⊕	+	+	+			+	+	+		+	+	+	+	Blut	
51	+	+		⊕	+	+				+						+	+		
52	+			+	+	⊕													
53	⊕		+	+	+	+	+		+	+						+		Eryk. Blut	
54	+	+	+	+	⊕	+	+				+					+			
55	+			+	+	⊕	+	+	+	+	+							Blut, Plasma	
56	+	+		⊕		+	+	+					+				+		
57	+			+	+	⊕				+						+			
58	+			+	+	⊕	+			+				+		+		Blut	
59				+	+						+								
60	+			⊕	+	+	+			+		+						Blut	
61	+		+	+	+	⊕	+	+		+		+				+	+	Blut	
62	+			+	⊕	+				+						+			
63	+			+	⊕	+	+				+					+			
64	+			+	+					+	+	+							
65	+			+	+	+	+	+								+			
66	+			+	+	⊕				+	+	+	+	+		+		Blut	
67	+			⊕	⊕					+				+		+	+	Plasma	
68	+			+	⊕														
69	+	+		+	+									+		+		Plasma	
70	+	+		+	+	⊕								+					
71	+			+	+														
72	+			⊕		+					+							Blut	
73	+	+	+	⊕		+						+					+	Blut, Plasma	
74	⊕			+	+	+				+	+	+				+	+		

Abk.: Eryk. = Erythrozytenkonzentrat

Fallnummer	HÄMATOLOGIE										IMMUNOLOGIE										
	Thrombozyten	Erythrozyten	Hb	Leukozyten	Eosinophile	Neutrophile	Monozyten	Lymphozyten relativ	Lymphozyten absolut	Blutungszeit	Gerinnungszeit	Retraktion	Coombs-Test	Thromb.-Agglutinin	Ig Gesamt	Ig G	Ig A	Ig M	Ig E	Isohämaggutinin	Kut.Reak.v.Spättyp
38	✓	↓	↓	n	↑										↑						
39	✓	↓	↓	n	n	n		1400		↑	n				n	↑					
40	✓	↓	↓	n	↑	n									n					↓	
41	✓	↓	↓	n	↑	n									n					↓	
42	✓	↓	↓	n	↑	n	n	2070		↑	n	↓	-	-	n	↑	↑	↓	n↑	↓	
43	✓	↓	↓	n	↑	n	n	4000				↓			n				n↑	↓	
44	✓	↓	↓	n	↑	n	↑								n					↓	
45	✓	↓	↓	n	↑	n		+100		n↑	n				n					-	
46	✓	↓	↓	↑	↑					n↑	n↑				n	↑	↑	↑		↓	
47	✓	↓	↓	↑	n	↑				n	n	↓	-	-	↑					↓	
48	✓	↓	↓	n	n	↑	↑	1430		↑	n		-	-	↑					↓	
49	✓	↓	↓	n	↑	↑	n↑	1200-2800		↑			-	-	↑					↓	
50	✓	↓	↓	↑	↑	n	↑	1080		↑	n		-	-	↑					↓	-
51	✓	↓	↓	n	↑	↑				↑	n		-	-	↑					↓	
52	✓	↓	↓	n	n	↑	n	2175		↑		↓			↓					-	
53	✓	↓	↓	n	n	↑	↑	2600		↑	n		-	-	n					-	
54	✓	↓	↓	n	↑		n↑			↑	n		-	-	n↑		n	↑		-	
55	✓	↓	↓	n	↑	↓	↑	8320		↑	n		-	-	↑		↑			↓	
56	✓	↓	↓	n			↑	220-1360			n				↑	↑	↑	n		-	
57	✓	↓	↓	n	↑						n				↑					-	
58		↓	↓	n		↑	↑	2645					+	+							
59	✓	↓	↓	n	n	n	↑	2790													
60	✓	↓	↓	n	n	n	n	2376													
61	✓	n	n	n	n	n	n	3536		↑	n				↑						
62	✓	↓	↓	n	↑	n	n	4400		↑	n	-		-						-	
63	✓	↓	↓	n	↑	n	n	3900								n	n			-	
64	✓	↓	↓	n	↑	↓		2924							↓			↓		-	
65	✓	n	n	n	↑											n	n			-	
66	✓	↓	n	n												n		↓		-	
67				n	↑											n	↑	-		↓	
68																n	n			↓	
69																n	n			↓	
70	✓			n	↑		n										↑	↓		↓	
71	✓	↓	↓	n	n	n	n	2320												↓	
72	✓	↓	↓	n	n		↓	2070		↑	n	-	-	-	n	↑	n	↓		-	
73	✓	↓	↓	n						↑		-	-	-	n			↓		-	
74	✓	↓	↓	n			n	2440							↑					-	

Nr.	PATHOLOGIE			
	Knochenmark	Lymphknoten	Milz	Thymus
38	MZ.n-↑, inaktive↑			
39				
40	MZ.n, inaktive↑			
41	MZ.n, keine PB			
42	MZ.↓, Eos.↑			
43	MZ.n			
44	MZ.n, PB↓			
45	zellreich, MZ.n			
46	unreife M.↑, Eos.↑			
47	n, pm atypische M.		Foll.-Hyperplasie	
48			Fibrose	
49			ret.Hyperplasie	
50	MZ.O-n, Eos.↑	keine Foll.+PZ, Lym.↓, ret.Hyper- plasie, "giant cells"	vergrößert, keine Foll., ret.Hyper- plasie	
51				
52				
53	Eos.↑			
54	MZ.↓	Lym.↓, PZ↑	Lym.↓	atrophisch
55	MZ.n			
56		maligne Retikuloendotheliose		normal
57	MZ.n, unreif	ret.Hyp.Lym.↓, PZn	ret.Hyp., Lym.↓	atrophisch
58	MZ.n-↓, PB↓			
59				
60				
61	MZ.↓			
62	MZ.↑			
63				
64	anomal			
65	MZ.n, inaktive↑			
66	MZ.n, segm.Kerne	Pigment + Lipide in Makrophagen		
67	MZ.n-↑, path.Kerne			
68	MZ.n-↑			
69	path.Kerne			
70				atrophisch
71				
72	MZ.n			
73	MZ.O-↓		ret.Hyperplasie	
74	MZ.↓, inaktiv			

Abk.: pm= post mortem, Foll.= Follikel, PZ= Plasmazelle(n), Lym.= Lymphozyten, Hyp.= Hyperplasie, path.= pathologisch

Tabelle 1a: Fortsetzung

Fallnr.	AUTOREN		GENETIK		
			Brüder	Eltern	sonstige Verwandte
75	Srivastava	1967	1 gest. WAS?		
76	"				C. gest. WAS?
77	Wolff	1967	1 mit WAS		weitere 7 C. mit WAS
78	" s.a. Baker				
79	" et al. und				
80	" Walzer)		unbekannt		
81	"		1 weitere		
82	"		rer WAS		
83	"			gesund	o.B.
84	"		1 mit WAS		O. mit WAS
85	Stiehm und	1967	2 gesund		weitere
86	Mc Intosh		3 WAS		WAS-Fälle
87	"				
88	Berglund et al.	1968	1 gesund		Allergosen
89	"				
90	"		1 gesund		o.B.
91	"				o.B.
92	"				o.B.
93	"				o.B.
94	Bach et al.	1968	keine	gesund	C. Bit.
95	Volpato und	1968	keine		3 O. Ekz.
96	De Ritis		1 gesund		O. Ekz.
97	"		2 WAS?		
98	Huber et al.	1968	1 gesund		
99	"		1 weitere		
100	"		rer WAS		
101	Tympner et al.	1968		2 Aborte	
102	"				
103	"				
104	Mandl et al.	1968	2 gesund	M. Ca	T. und GV Ca
105	Doyle et al.	1969	keine	gesund	C. Ekz.
106	Gröttum et al.	1969			o.B.
107	"				o.B.
108	"			M. TF	o.B.
109	Brand und Marinkovich	1969			
110	Douglas und Fudenberg	1969	keine	gesund	o.B.
111	Podos et al.	1969	1 gest. WAS		

Abk.: Ca= Carcinom, GV= Großvater

Fallnr.	VERLAUF				ALLGEMEINES		
	Alter bei			Todesursache	GJ	Land	Bemerkung
	Erkr	Tod	Publ				
75	2 W		1 J	Sepsis, Blt. cerebrale Blt. Pneumonie Sepsis	66	Irland	Arthritis Gelenkergüsse
76	8 M		10 J		56	Irland	
77	3 W		14 J		51	USA	
78	8 W	6,5J			54	"	
79	3 W	1,5J			55	"	
80	3 T	1 J			59	"	
81	1 T	4,8J			60	"	
82	1 T		27 M		62	"	
83	6 W		3,3J		63	"	
84	1 T	2,3J			63	"	hämolyt. Anämie
85	2 W	10 M		Pneumonie gi Blt.	57	"	
86	2 W	4 J		Meningitis	61	"	
87	2 M		2 J	Pneumonie, Me- ningitis			NM-Allergie
88	1 T	6 J			61	Schweden	
89	2 T		4 J		64	Schweden	
90	2 M		3,7J		65	"	
91	2 T		2,6J		66	"	
92	1 M		1,5J		64	"	
93	1 M	6 J			55	"	
94	1 T		2 J		66	USA	cerebrale Blt.
95	2 M		1 J		66	Italien	
96	1 J		10 J		57	"	
97	7 M		7 J	Sepsis, Pneumo- nie Tumor cerebrale Blt. Pneumonie Pneumonie Pneumonie	60	"	cerebrale Blt.
98		4 J				Niederlande	
99		4,7J				Niederlande	
100	1 J	20 M				"	
101	5 W	8 M			66	BRD	
102	3 M	7 M			58	"	
103	1 T	22 M			65	"	Hirntumor?
104	1 T		24 J		43	Kanada	
105	3 M		5,5J			Irland	
106	5 W	4,3J			64	Norwegen	NM-Allergie NM-Allergie GVHR
107	5 T		6 J	Blutungen	63	"	
108	5 T		7 J		61	"	
109	3 W	3 J			63	USA	
110	1 T	2,6J				"	
111	2 M		4,5J	Tumor GVHR nach Plas- matransfusion	64	USA	

Abk.: GVHR= Graft versus host reaction

Fallnummer	KLINIK												THERAPIE						
	Infekt.			Ekzem	Petechien	Melana	Epistaxis	Hämaturie	Hämatemesis	Hepatomegalie	Splenomegalie	Lymphadenopathie	Tumor	Splenektomie	Transf.-Faktor	Steroide	Gammaglobulin	Transfusion	Transplantation (Knochenmark)
	bakteriell	viral	mykotisch																
75																			
76	+																		
77	+																		
78	+																		
79	+																	Blut	
80	+																	Blut	
81	+									+									
82	+																		
83	+																		
84	+	+												+					
85	+	+																Blut	
86	+	+																E, T, P	
87	+	+																Plasma	
88	+	+																	
89	+																+	B, P	
90	+																		
91	+																		
92	+																		
93	+																		
94	+	+												+				B, T	
95	+									+						+		Blut	
96	+																		
97	+	+																Blut	
98	+																	Blut	
99	+	+																B, T	
100	+							+					+					B, P	
101	+																	B, T	
102	+																	B, P	
103	+																	B, P	
104	+	+																Blut	
105	+																	B, T	
106	+																		
107	+																	Blut	
108	+	+																Blut	
109	+	+																	
110	+	+																Blut	
111	+	+																P, B	
																		B, T	

Abk.: B= Blut, P= Plasma, T= Thrombozytenkonzentrat

Fallnummer	HÄMATOLOGIE										IMMUNOLOGIE										
	Thrombozyten	Erythrozyten	Hb	Leukozyten	Eosinophile	Neutrophile	Monozyten	Lymphozyten relativ	Lymphozyten absolut	Blutungszeit	Gerinnungszeit	Retraktion	Coombs-Test	Thromb.-Agglutinin	Ig gesamt	Ig G	Ig A	Ig M	Ig E	Isohämagglutinin	Ant. Body Spalt
75	∧	↓																			
76	∧														↑						
77	∧		↓	n				↓							↑						
78	∧							↓							↑						
79	∧		↓	↑				↓							↑						
80	∧				↑			↓							↑						
81	∧				↑			↓							↑						
82	∧				↑			n							↑						
83					↑			↓							↑						
84					↑		n	↓							↑						
85	∧	↓	↓		↑	n	n	5800		↑			+		↓						
86	∧	↓	↓	↑	↑	n	n	5360		↑					↑						
87	∧			↑	↑	n	n	10 220		↑					↑						
88	∧		↓	n	↑	n	n			n	↑				↑						
89	∧		↓	n	↑	n	n			n	↑				↑						
90	∧		↓	n	↑	n	n			n	↑				↑						
91	∧		↓	n	↑	n	n			n	↑	n			↑						
92	∧		↓	n	↑	n	n			n	↑	n			↑						
93	∧		↓	n	↑	n	n			n	↑	n			↑						
94	∧	↓	n		↑	n	n	2400		↑		↓			↑						
95	∧	n	↓	n	↑	n	n	2600		↑	n				↑						
96	∧	↓	↓	n	↑	n	n	2400		↑	n	↑			↑						
97	∧	↓	↓	n	↑	n	n	1750		↑	↑				↑						
98	∧	↓	↓	↓	↑	n	n	800		↑	↑				↑						
99			↓		↑			↑													
100	∧		↓																		
101	∧	n	↓		n	↓	↑	1782-6750		↑	n				n	n	↑			↓	
102	∧	↓		↑		n	↑	2600		n	n				↑					↓	
103	∧	↓		↑	↑	n	↑	945-7400		↑	n				↑						
104	∧	↓		↑	n		↑	360-2800		↑	n				↑						
105	∧														↑						
106	∧		↓	n						↑	n				↑					↓	
107	∧		↓	n	↑					↑		↓			↑					↓	
108	∧		↓	n	↑					↑					↑					↓	
109	∧		↓	↑		↑				↑					↑					↓	
110	∧		↓					1800							↑						
111	∧		↓	n		↑							+		↑	n	↑	↓			

Nr.	PATHOLOGIE			
	Knochenmark	Lymphknoten	Milz	Thymus
75	MZ.↓, unreif, PB↓			
76				
77	MZ.↓			
78	MZ.↓	Foll.↓, Lym.↓, PZ↑, ret.Zellen↑		n.i.
79	MZ.↓	ret.Zellen↑, Lym.↓	große Foll.	atrophisch
80	MZ.↓	ret.Hyp., Lym.↓	ret.Hyp., Lym.↓	atrophisch
81	MZ.normal	kleine Foll., Lym.↓, ret.Zellen↑		vergrößert
82	MZ.normal			
83				
84	MZ.↓			
85	keine M., Eos.↑			
86	keine M.			
87	MZ.normal			
88	MZ.↓, Eos.↑	ret.Hyp., Lym.+PZ↓		makro.n
89	MZ.↓			rö:n.s.
90	MZ.n, PB↓			rö:n.s.
91	MZ.n, PB↓, Eos.↑			rö:normal
92	MZ.↓, PB↓, Eos.↑			rö:n.s.
93	MZ.↓, Eos.↑		wenig Foll., Eos.↑	makro.n
94	MZ.normal			
95	MZ.↑, keine PB			
96	MZ.normal			
97	MZ.normal			
98	MZ.n, Eos.↑, ret. Zellen↑	Eos.+PZ↑, Lym.↓, ret.Hyperplasie	vergrößert	Struktur n
99	maligne Retikulose			atrophisch
100	MZ.n-↑	ret.Hyperplasie	Lym.↓	Lym.↓
101	unreife M.			normal
102				
103				
104	hypersegm.M.	ret.Hyp., Lym.↓, keine Keimzentren		
105	MZ.n, inaktiv, Eos↑			
106	M.normal	Thromben, Nekrosen		
107	M.normal	Eos.↑, ret.Zellen↑		
108	M.normal			
109	normal	Lym.↓, PZ↑, keine Foll.+Keimzentren	Lym.↓, ret.Zellen↑, keine Keimzentren	pm n.i.
110	Lym.↓, atyp.M.	Lym.↓, keine Keimzentren, Fibrose		Th.↓, ret.Z.↑
111				

Abk.: n.i.= nicht identifizierbar, n.s.= nicht sichtbar, rö= röntgenologisch, makro= makroskopisch, atyp.=atypisch, Th.= Thymozyten, Z.= Zellen

Tabelle 1a: Fortsetzung

Fallnr.	AUTOREN	GENETIK		
		Brüder	Eltern	sonstige Verwandte
112	Podos et al. 1969	1 gesund		2 O.an WAS gest.
113	"	2 WAS,gest.		O.,GV Ekz.
114	Levin et al. 1970	1 gesund		Inf.und Blt.,Tumoren
115	Buneta et al. 1972	4 WAS,gest.		6 O.an WAS gest.
116	Ballow et al. 1973			o.B.
117	"			
118	Griscelli et 1973	1 gesund		2 mit WAS
119	al.	keine		o.B.
120	"	1 gesund,1		
		früh gest.		
121	"	3 WAS,gest.		
122	McEnery und 1973	1 WAS,gest.		
123	Nash	keine		
124	Musumeci et al. 73	2 gesund,1	gesund	o.B.
		früh gest.		
		2 WAS		
125	August et al. 1973			
126	Sellars, South 1975		M.Heusch.	GM.TP und Heuschnupfen
127	Heidelberger, 1974	1 WAS,gest.		
	LeGolván			
128	Diaz-Buxo et al.74	1 Hyperthyr	M.Ekz.	GM.Ekz.
129	Scher 1973	1 M.Hodgkin, Ekz.		
130	* St.Sven	1 gesund	M.TP	GV.Magen-Ca
131	N.Andreas	keine		Ekz., Inf.
132	B.Hans-Jürgen			
133	L.Alexander	1 gesund	M.TP,Ekz.	GV.Darmkrebs
134	K.Frank	1 weiterer	gesund	
135	K.Michael	gesund		
136	L.Thomas		gesund	S.Ekz.
137	L.Andreas		"	"
138	L.Heinz-Werner		"	"
139	P.Andreas	keine	M.Ekz.	GV.Asthma,O.WAS?
140	B.Michael	keine	gesund	
141	B.Thomas	2 gesund		GM.Asthma
142	A.Ramin			
143	M.A.-Thomas			
144	M.A.-Stefan	2 weitere		2 C.Blt.und Inf.
		gesund,1		"
		gest.		

Abk.: Heusch.=Heuschnupfen, Hyperthyr.=Hyperthyreose

* bei den Fällen Nr.130 bis 144 handelt es sich um noch nicht publizierte deutsche Fälle seit ca. 1960,Nr.130-134 und 136 sind Patienten der Universitätskinderklinik München

Fallnr.	VERLAUF				ALLGEMEINES		
	Alter bei			Todesursache	GJ	Land	Bemerkung
	Erkr	Tod	Publ.				
112	3 M		5,5J	Pneumonie	64	USA	
113	1 T	3 J			61	"	
114	9 M		10 J		60	"	
115		10 M		Infektionen		Jugoslawien	
116			3 J			USA	
117	5 M	4 J		hämolyt.Anämie	69	"	hämolyt.Anämie
118	5 M		10 J	cerebrale Blt.	63	Frankreich	
119	1 M	2,8J			66	"	
120	3,5M		4 J		69	"	Arthritis
121	1 M		5 J		67	"	
122	5 T		5 J		67	England	kort.Hyperostose
123	1 T		2 J		70	"	kort.Hyperostose
124	1 W		1 J		71	Italien	
125	5 T	1 J		Meningitis		USA	Minderwuchs
126	2 M		18 J	Pneumonie,Tumor		"	Asthma,Urticaria
127		19 J			52	"	
128			26 J			"	
129	1 T		18 J	Tumor		"	
130	1 T		4,5J		72	BRD	
131	3 W	3,6J			71	"	
132	5 M		10 J	Blutungen	65	"	Asthma
133	5 T	3 J			72	"	
134	5 W		6,7J		70	"	
135		1,5J		Tumor	63	"	
136	1 T		3,5J	Pneumonie	63	"	Minderwuchs
137	1 M	9 M			63	"	
138		4,5M			59	"	
139			11 J		65	"	Penicillin-Allergie
140	6 W	9 M		Pneumonie	62	"	
141	2 M	9 J		cerebrale Blt.	66	"	
142			4,5J			"	
143	3 M		4,5J		72	"	
144	3 M		2,6J		74	"	

Abk.: hämolyt.= hämolytisch, kort.= kortikal

Fallnummer	KLINIK											THERAPIE							
	Infekt.			Ekzem	Petechien	Melaena	Epistaxis	Hämaturie	Hämatemesis	Hepatomegalie	Splenomegalie	Lymphadenopathie	Tumor	Splenektomie	Transfer-Faktor	Steroide	Gamma globulin	Transfusion	Transplantation (Knochenmark)
	bakteriell	viral	mykotisch																
112	+			⊕	+														
113	+	+		⊕					+							+			
114	+	+		⊕						+					+				
115	+	+	+	⊕	+	+			+		+								
116	+			⊕	+					+	+				+				
117	+	+		⊕	⊕					+	+				+				
118	⊕			⊕	⊕	⊕	+			+	+				+			Blut	
119	⊕			⊕	⊕	⊕	+			+	+				+			Blut	
120	+		+	⊕	⊕	⊕	+	+	+	+	+				+			Blut	
121	⊕			⊕	⊕	⊕	+			+	+				+			Blut	
122	+			⊕	⊕	⊕	+			+	+				+			Blut	
123	?			⊕	⊕	⊕	+			+	+				+			Blut	
124	+			⊕	⊕	⊕	+			+	+				+			Blut	
125	+			⊕	⊕	⊕	+		+	+	+				+			Blut	
126	+	+		⊕	⊕	⊕	+	+	+	+	+		+	+	+			Blut	
127	+	+	+	⊕	⊕	⊕	+		+	+	+		+	+	+			Blut	
128	+	+	+	⊕	⊕	⊕	+	+	+	+	+		+	+	+			Blut	
129	+			⊕	⊕	⊕	+			+	+		+	+	+			Blut	
130	+	+		⊕	⊕	⊕	+			+	+		+	+	+			Blut	
131	+	+		⊕	⊕	⊕	+	+	+	+	+		+	+	+			Blut	
132	+	+		⊕	⊕	⊕	+	+	+	+	+		+	+	+			Blut	
133	⊕		+	⊕	⊕	⊕	+	⊕	+	+	+	+	+	+	+			S.P.T	
134	+			⊕	⊕	⊕	+	⊕	+	+	+	+	+	+	+			Blut	
135	+			⊕	⊕	⊕	+	⊕	+	+	+	+	+	+	+			Blut	
136	?			⊕	⊕	⊕	+	⊕	+	+	+	+	+	+	+			Blut	
137	⊕			⊕	⊕	⊕	+	⊕	+	+	+	+	+	+	+			Blut	
138	?			⊕	⊕	⊕	+	⊕	+	+	+	+	+	+	+			Blut	
139	+			⊕	⊕	⊕	+	⊕	+	+	+	+	+	+	+			Blut	
140	⊕			⊕	⊕	⊕	+	⊕	+	+	+	+	+	+	+			Blut	
141	⊕	+		⊕	⊕	⊕	+	⊕	+	+	+	+	+	+	+			Blut	
142	+	+		⊕	⊕	⊕	+	⊕	+	+	+	+	+	+	+			Blut	
143	⊕			⊕	⊕	⊕	+	⊕	+	+	+	+	+	+	+			Blut	
144	⊕			⊕	⊕	⊕	+	⊕	+	+	+	+	+	+	+			Blut	

Nr.	PATHOLOGIE			
	Knochenmark	Lymphknoten	Milz	Thymus
112	normale M. MZ.↓, PB↓	ret.Hyp., Lym.↓	ret.Hyp., Lym.↓	atrophisch, Lym.↓
113				
114				
115				
116				
117				
118				
119				
120				
121				
122				
123				
124				
125				
126				
127	normale M.	ret.Hyp., keine reifen PZ	Lym.↓, Keimzen- tren vorhanden	involviert, zyst.a.ver- kalkte H.K.
128	reichlich M.	foll.Hyp., Lym.↓, PZ↑, keine Keim- zentren		
129	MZ.normal MZ.n-↓, PB↓, Eos. n-↑	Retikulozytose Retikulumzell- sarkom, Lym.↓, PZ↓	Lym.↓, nur wenige Foll.	Lym.↓, H.K.↓
130				
131	viele M., Eos.↑	ret.Hyp., Eos.↑		
132				
133				
134				
135				
136	keine M., Eos.↑ PB↓	Metastasen (Ade- nosarkom)		
137				
138				
139				
140				
141				
142				
143				
144		normal		

Abk.: H.K.= Hassall'sche Körperchen, zyst.= zystisch

Tabelle 1b: Die wichtigsten Daten von 27 weniger ausführlich beschriebenen WAS-Fällen

Fallnummer	Autoren	Brüder mit WAS	Alter (Jahre) bei		Todes- ursache	Isohämagglutinin	Geburtsjahr 19..	Land	Bemerkung
			Publ.	Tod					
145	Summins 1949	Z	3,3					USA	hämolyt. Anämie, Serum-AS↓, NM-Allerg.
146	et al.		3,5					"	
147	van Creveld 59	1		2	Pneumonie			Nieder-	] stammen aus einer Familie Splenektomie
148	van den 1964			1	Meningitis	56		lande	
149	Bosch und			7	Pneumonie	52		"	
150	Drukker			8	Pneumonie	47		"	
151	"			1,5	Blutungen	43		"	
152	"	1		1,8	Meningitis	57		"	
153	Kastrup 1965	1		4,5	Sepsis			Dänemark	Splenektomie
154	Ten Bessel 66			3	Leukämie			USA	asthmat. Bronchitis
155	et al.	*		1,3	Pneumonie			"	asthmat. Bronchitis
156	"			2	cerebrale Blutung	-		"	Coombs-neg. hämolyt. Anämie, nephrotisches Syndrom
157	Cooper et 1968	1	3,5			-	60	"	allerg. Rhinitis
158	al.		2,9			-	61	"	allerg. Rhinitis, Arthritis
159	"			6,2	cerebrale Blutung	↓		"	Polyarthrititis
160	"			4,4	Pneumonie	-		"	
161	"		6			-		"	Arthritis
162	"		2			↓		"	
163	"		2			-	62	"	
164	** "			5	Herpes sim.				
165	Marinko- 1972			5,6	Sepsis		54	"	Splenektomie
166	vich			9			63	"	Asthma, allergische Rhinitis
167	"			8			64	"	allerg. Rhinitis
168	"			7			65	"	Asthma, allergische Rhinitis
169	"			6			66	"	allerg. Rhinitis, cerebrale Blt.
170	"			5			67	"	Asthma
171	Dufier 1975			8			67	Frankreich	Augeninfektionen (Herpes simplex)

Abk.: Z= Zwillinge, asthmat.= asthmatoïd, sim.= simplex

*= Brüder von Fall Nr.56 (St.Geme et al., Ref.155)

** Fall identisch mit Fall 2 von St.Geme et al. (Ref.155)

Tabelle 2 : Die häufigsten Infektionen bei 171 Fällen von WAS.
Die Numerierung entspricht Tabelle 1a und 1b.

Tabelle 2a: Überwiegend bakterielle Infektionen, wobei die Erreger in den meisten Fällen der ausgewerteten Literatur nicht angegeben wurden.

Nr.	SINNES- ORGANE			RESPIRA- TIONSTRAKT	HAUT			GIT	SKE- LETT	HARN- WEGE	GE- HIRN	SYSTE- MISCH							
	Otitis media	Mastoiditis	Sinusitis	Konjunktivitis	Pharyngitis	Laryngotracheob.	Bronchitis	Pneumonie	Pyodermie	Impetigo	Furunkulose	Abszeß	Stomatitis	Gastroenteritis	Osteomyelitis	Arthritis	Harnwegs- infektion	Meningitis	Sepsis
1	+																		
2	+																		
3	+				+														+
4	+																		+
5	+																		Ps.
6	+									+									
7	+							+										+	
8	+							+											
9	+	+																	
10	+																	+	
11	+								+									+	Ps.
12	+							+	+										
13	+							+	+										
14	+			+				+	+									+	
15	+			+				+	+					+					
16	+							+	+		+							+	
17	+							+	+			+	+						
18	+						+	+				+	+						
19							+	+											
20	+							+	+		+						+		
21				+				+			+	+							
22								+											
23	+							+			+	+							
24							+			+			+						
25	+							+				+							
26	+							+			+								
27	+						+	+		+								+	Pn.
28																		+	Ps.
29	+							+			+						+		
30	+	+										+							
31	+	+		+			+	+		+	+								
32	+						+	+						+					
33																			
34	+						+	+						+					

Abk.: Ps.= Pseudomonas aeruginosa, Pn.= Pneumokokken,
St.= Staphylococcus aureus, GIT= Gastrointestinaltrakt

Tabelle 2a: Fortsetzung

Nr.	SINNES- ORGANE			RESPIRA- TIONSTRAKT			HAUT			GIT		SKE- LETT	HARN- WEGE	GE- HIRN	SYSTE- MISCH				
	Otitis media	Mastoiditis	Sinusitis	Konjunktivitis	Pharyngitis	Laryngotracheob.	Bronchitis	Pneumonie	Pyodermie	Impetigo	Furunkulose	Abszeß	Stomatitis	Gastroenteritis	Osteomyelitis	Arthritis	Harnwegs- infektion	Meningitis	Sepsis
35																			
36																			
37	+		+				+	+	+		+							+ Pr. Me.	+ Pr.
38																			
39	+				+			+				+							
40	+				+			+				+							
41	+	+															+		
42	+		+		+		+	+	+									+	
43	+							+			+								
44	+							+	+			+			+				
45	+							+		+			+						
46									+										
47	+			+	+		+	+	+		+	+			+			+	Pn.
48	+			+	+			+	+								+		
49				+				+	+		+						+		
50	+																		
51	+									+		+							
52	+							+											
53	+				+			+											
54	+							+	+				+						
55						+	+	+	+		+	+					+		+
56	+						+	+	+	+	+	+	+						+
57	+					+	+	+	+	+	+	+	+					+	+
58	+				+		+	+	+	+	+	+	+						+
59																			
60								+		+									
61	+					+	+	+		+									
62					+		+	+											
63	+						+	+	+		+			+					
64							+	+			+								
65	+						+	+	+										
66	+				+		+	+	+	+									
67									+										
68																		+	Pr.

Abk.: Me. = Meningokokken

Tabelle 2a: Fortsetzung

Nr.	SINNES- ORGANE	RESPIRA- TIONSTRAKT	HAUT	GIT	SKE- LETT	HARN- WEGE	GE- HIRN	SYSTE- MISCH
	Otitis media	Pharyngitis	Pneumonie	Stomatitis	Gastroenteritis	Harnwegs- infektion	Meningitis	Sepsis
	Mastoiditis	Laryngotracheob.	Pyodermie	Abszeß	Osteomyelitis		Pn.	Str.
	Sinusitis	Bronchitis	Impetigo		Arthritis		H.	
	Konjunktivitis		Furunkulose					
69	+	+	+	+	+			+
70	+	+	+	+	+			+
71	+	+	+	+	+			+
72	+	+	+	+	+			+
73	+	+	+	+	+			+
74	+	+	+	+	+			+
75	+	+	+	+	+			+
76	+	+	+	+	+			+
77	+	+	+	+	+			+
78	+	+	+	+	+			+
79	+	+	+	+	+			+
80	+	+	+	+	+			+
81	+	+	+	+	+			+
82	+	+	+	+	+			+
83	+	+	+	+	+			+
84	+	+	+	+	+			+
85	+	+	+	+	+			+
86	+	+	+	+	+			+
87	+	+	+	+	+			+
88	+	+	+	+	+			+
89	+	+	+	+	+			+
90	+	+	+	+	+			+
91	+	+	+	+	+			+
92	+	+	+	+	+			+
93	+	+	+	+	+			+
94	+	+	+	+	+			+
95	+	+	+	+	+			+
96	+	+	+	+	+			+
97	+	+	+	+	+			+
98	+	+	+	+	+			+
99	+	+	+	+	+			+
100	+	+	+	+	+			+
101	+	+	+	+	+			+
102	+	+	+	+	+			+
103	+	+	+	+	+			+

Abk.: Str.= hämolysierende Streptokokken, H.i.= Hämphilus influenzae

Tabelle 2a: Fortsetzung

Nr.	SINNES- ORGANE	RESPIRA- TIONSTRAKT	HAUT	GIT	SKE- LETT	HARN- WEGE	GE- HIRN	SYSTE- MISCH
	Otitis media							
	Mastoiditis							
	Sinusitis							
	Konjunktivitis							
	Pharyngitis							
	Laryngotracheob.							
	Bronchitis							
	Pneumonie							
	Pyodermie							
	Impetigo							
	Parunkulose							
	Abszess							
	Stomatitis							
	Gastroenteritis							
	Osteomyelitis							
	Arthritis							
	Harnwegs- infektion							
	Meningitis							
	Sepsis							
104								
105	+							
106	+							
107	+							
108	+							
109	+							
110	+							
111	+							
112	+	+						
113	+							
114	+							
115	+							
116	+							
117	+							
118								
119								
120								
121								
122	+							
123								
124	+							
125								
126	+							
127								
128	+							
129	+							
130	+							
131	+							
132	+							
133								
134	+							
135	+							
136								
137	+							
138	+							

Tabelle 20: Infektionen mit Viren, protozoenähnlichen Mikroorganismen (=P.) und Fungi (=F.)

Nr.	VIREN									F.	P.	Nr.	VIREN									F.	P.
	Herpes simplex	Varicellen	M.M.	Röteln	Mumps	Hepatitis	Zytomegalie	Mononucleose	Molluscum contagiosum	Candida albicans	Pneumozystis carinii		Herpes simplex	Varicellen	M.M.	Röteln	Mumps	Hepatitis	Zytomegalie	Mononucleose	Molluscum contagiosum	Candida albicans	Pneumozystis carinii
12												87											
14	+											88											
21	+									+		89											
32	+											90											
33												91											
37	+									+		101											
38	+											102	+									+	
39												110											
41	+											111											
42		+	+			+						112	+								+		
43										+		113	+										
45						+						115	+										
48		+										120										+	
50				+				+				127	+	+								+	
51		+										128	+									+	
52			+									130	+	+								+	
53										+		131	+										
54										+	+	132	+										
56	+											133										+	
57												136											
61						+				+		142							+				
69	+	+										147											+
70												157	+									+	
73	+									+		164	+									+	
86	+											171	+										

In den Publikationen der Fälle 74-85,95,158-163 und 165-170 finden sich keine Angaben über durchgemachte Infektionen. Bei den übrigen, in der Tabelle nicht aufgeführten Fällen wurden Infektionen mit den obengenannten Erregern nicht beobachtet.

3.1 KLINIK

Schwangerschaft und Geburt verlaufen in der Regel normal. Zweimal wird ein starker Blutverlust der Mutter bei der Geburt beschrieben (5,63), der in einem Fall mit normalem Gerinnungsstatus, aber leichter Thrombozytopenie der Mutter einherging (5).

Eines der drei charakteristischen Symptome tritt bei einem Drittel der Fälle schon in der ersten Lebenswoche, bei 125 von 138 Fällen innerhalb der ersten drei Lebensmonate auf (s. Abb. 2). Das Durchschnittsalter bei Krankheitsbeginn beträgt 58 Tage.

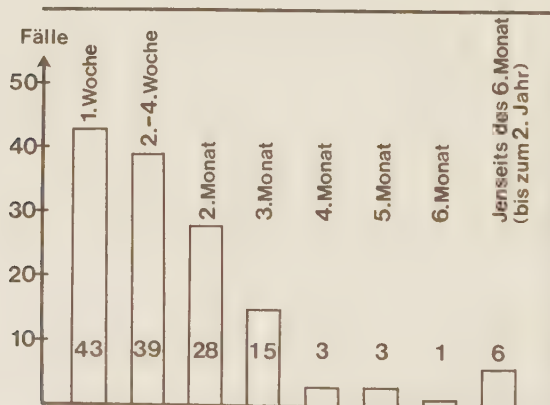


Abb. 2: Krankheitsbeginn bei 138 Fällen von WAS

3.1.1 Blutungen

Am häufigsten manifestiert sich zuerst das konstanteste Symp-

tom des WAS,nämlich die hämorrhagische Diathese in Form von Petechien oder Melaena.Die genauen Zahlenverhältnisse sind der Abbildung 3 zu entnehmen.Bei den Fällen mit gleichzeitigem Ausbruch von Ekzem und Blutungen handelte es sich bei letzteren in sechs Fällen um Petechien in den ekzematösen Hautpartien,im restlichen Fall um Melaena.Die Kombination von Infektion und Blutung bestand in vier Fällen aus einer Gastroenteritis mit blutigen Stühlen und in einem Fall aus einer Otitis media mit Petechien.

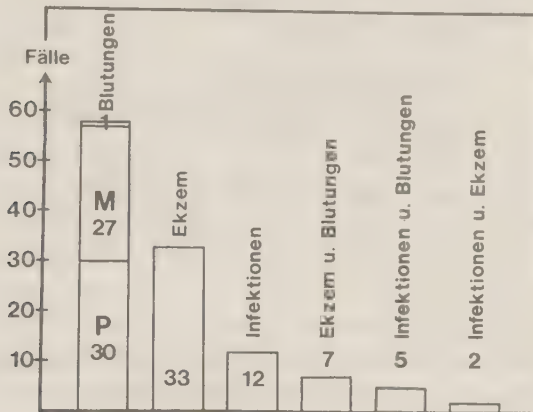


Abb.3: Erstmanifestationen bei 117 Fällen von WAS
(P= Petechien,M= Melaena)

Auch wenn die thrombopenischen Blutungen nicht das erste Symptom darstellen,treten sie im allgemeinen sehr früh auf (s.Abb.4,S.36).Allerdings gibt es seltener auch Fälle,bei denen die Blutungsneigung erst mit zwei Jahren und später zum Ausdruck kommt (18,53,63).

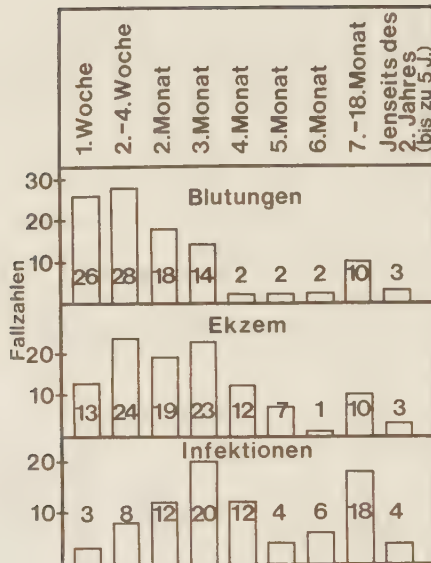


Abb.4: Manifestationszeitpunkt der charakteristischen Symptome bei 105,112 bzw. 87 Fällen von WAS

Folgende Blutungsformen sind zu verzeichnen:

Petechien oder andere Hautblutungen	119 von 144 Fällen
Melaena	94 von 144 Fällen
Epistaxis	54 von 144 Fällen
Hämatemesis	16 von 144 Fällen
Hämaturie	13 von 144 Fällen
cerebrale Blutungen	12 von 171 Fällen

Außerdem wurden Blutungen der Nabelstümpfe, aus Mundhöhle,

Ohren, Periorbital und Konjunktiven, sowie Zahnfleischbluten beobachtet. Jörgensen (95) beschrieb rezidivierende, intra-artikuläre Blutungen, Rivera und Biehuse (139) subperiostale Blutungen an den langen Röhrenknochen.

3.1.2 Ekzem

Das chronische Ekzem manifestiert sich normalerweise im ersten Trimenon, im typischen Fall etwas später als die hämorrhagische Diathese (s. Abb. 4, S. 36). Morphologie und Schweregrad der Hautläsionen sind von Patient zu Patient und beim einzelnen Patienten von Zeit zu Zeit sehr variabel, so daß manche Autoren das Ekzem als das unspezifischste Symptom des WAS betrachten (67, 119).

Nach ihrem ersten Auftreten können die ekzematoiden Veränderungen streng lokalisiert bleiben oder rasch generalisieren. Die Läsionen können trocken oder exsudativ sein. In der Regel beginnen die Veränderungen im Bereich des Gesichts, der Kopfhaut, der Beugeseiten der Extremitäten oder des Gesäßes. Die Haut zeigt besonders zu Beginn und bei Kindern mit der von Wiskott (177) beschriebenen pastösen Körperbeschaffenheit das Bild einer Dermatitis seborrhoides. Diese geht später meist in ein papulovesikulöses Ekzem über, das aber auch ohne vorausgehende Dermatitis seborrhoides auftreten kann. Dieses Ekzem kann nun alle bekannten Stadien durchlaufen, vom Status punctuosus bis zum Status crustosus. Gelegentlich entwickelt sich eine exfoliative Erythrodermie (41, 89, 119). Bei dem Patienten K. Michael (Fallnr. 135) wurde eine Erythrodermia desquamativa Leiner diagnostiziert. Bei älteren Patienten herrschen meist lichenifizierte Herde vor (zur Histologie der Hauterscheinungen s. Kap. 3.4.6).

Zwei für WAS-Patienten charakteristische Phänomene erschweren die Beschreibung ihrer Hautveränderungen und sind damit

wenigstens teilweise für die Vielfalt der Hauterscheinungen verantwortlich, die beim Studium der Literatur zutage tritt. Zum einen sind die Ekzemeffloreszenzen der bevorzugte Sitz von Hämorrhagien. Man findet Petechien, Ecchymosen, kleinere Suffusionen und Hämatome. Zum andern sind die Hautläsionen sehr oft superinfiziert. Pyodermien, Abszesse, Furunkulose, Impetigo treten bei fast allen Patienten auf. Eine ernstere Komplikation stellt die virale Superinfektion mit Herpes simplex dar, die zum Erscheinungsbild des Eczema varicelli-forme Kaposi führt, das auch unser Patient B. Hans-Jürgen (Fallnr. 132) zeigte. In der Literatur ist es bei zehn Patienten beschrieben (31, 41, 42, 46, 63, 103, 118, 133, 155), wobei aber nur in sechs Fällen über einen Nachweis von Herpes simplex berichtet wird. Außer in drei Fällen führte es unmittelbar oder zusammen mit anderen Infektionen zum Tode. Besonders schwer verliefen die Fälle von Krivit et al. (103) und St. Geme et al. (155), die mit herpetischer Gingivostomatitis beziehungsweise mit viszeraler Dissemination einhergingen.

3.1.3 Infektionen

Als letztes der drei Kardinalsymptome zeigt sich die erhöhte Infektionsanfälligkeit. Ein Altersgipfel liegt im dritten Lebensmonat (s. Abb. 4, S. 36), fällt also mit der physiologischen Abwehrschwäche zusammen, die durch den Abbau der plazentar übertragenen, mütterlichen Antikörper und die noch geringe Eigensynthese des Säuglings verursacht wird.

Da es gerade in der Altersgruppe der Säuglinge keine meßbaren Kriterien für die Diagnose "vermehrte Infektionsanfälligkeit" gibt und die Grenze zum "Normalen" fließend verläuft, wird die Beurteilung dieses Symptoms immer mehr oder weniger subjektiv erfolgen. Während einzelne Patienten kaum mehr Infektionen als normale Kinder durchmachten oder

zumindest in längeren Lebensabschnitten fast infektionsfrei blieben,berichten beispielsweise Levin et al.(109) über einen Knaben,der bis zum neunten Lebensjahr - abgesehen von zahllosen Otitiden - 24 röntgenologisch nachgewiesene Pneumonien durchmachte.

Die Lokalisation der Infektionen ist vielfältig.Im Vordergrund stehen Infektionen der Haut,des Respirations- und Gastrointestinaltrakts (s.Tab.2a,S.28 ff.).Die rezidivierenden Otitiden, die bei Aldrich et al.(2) als fester Bestandteil des Syndroms galten, traten in 113 von 157 Fällen auf.Sie können zu Hörverlusten führen.Ob die besondere Anfälligkeit des Mittelohrs auf eine anlagebedingte Minderwertigkeit der Mittelohrschleimhaut zurückgeführt werden kann, ist unklar,da histologische Untersuchungen noch ausstehen. Werden die Augen in Mitleidenschaft gezogen -etwa durch Konjunktivitis oder herpetische Keratitis-,so kann dies eine erhebliche Einschränkung des Sehvermögens zur Folge haben(54, 72,133).

Die "üblichen" Kinderkrankheiten nehmen manchmal einen besonders schweren Verlauf.In einem Fall traten hämorrhagische Varicellen auf (130).In zwei weiteren Fällen wurden Varicellen beziehungsweise Masern durch eine schwere Pneumonie kompliziert (79,129).Root und Speicher (140) führen die Riesenzellpneumonie, die sie bei ihrem Patienten fanden,auf eine Rötelninfektion ohne Exanthem zurück.Bei diesen Beobachtungen handelt es sich jedoch um Einzelberichte,die keine repräsentative Aussage erlauben.

Schwere Infektionen wie Sepsis oder Meningitis werden oft mehrmals durchgemacht,können aber bei entsprechender Therapie durchaus überlebt werden (s.Tab.3,S.40).

Die verminderte Infektionsabwehr besteht gegenüber allen Klassen von Erregern.Otwohl nur verhältnismäßig wenige Au-

toren die verantwortlichen Erreger identifiziert und angegeben haben, wurde eine tabellarische Zusammenstellung versucht, um zumindest die schwerpunktmäßige Verteilung deutlich zu machen (s.Tab.4a und 4b).

	Sepsis	Menin- gitis	Laryngo- tracheo- bronch.	Osteo- myelitis	Herpes simplex	Zyto- megalie	Pneumo- cystis carinii
exitus letalis	15	10	1		7	3	7
über- lebt	11	14	4	4	4	1	
Fälle	26	24	5	4	11	4	7

Tab.3: Der Verlauf schwerer, bakterieller und viraler Infektionen bei 81 Fällen von WAS

	Herpes simplex	Varicellen-Virus	Masern-Virus	Röteln-Virus	Mumps-Virus	Hepatitis-Virus	Zytomegalie-Virus	Mononukleose-Virus	Molluscum contagiosum	Coxsackie B-Virus	Candida albicans	Pneumozystis carinii
Anzahl	19	11	5	2	7	2	4	1	4	1	14	7

Tab.4a: Virale, mykotische und protozoische Krankheitserreger beim WAS

Erreger	Otitis media	Konjunktivitis	Pharyngitis	Pneumonie	Pyodermie	Impetigo	Furunkulose	Abszess	Stomatitis	Gastroenteritis	Typhöse Erkrankung	Osteomyelitis	Arthritis	Harnwegsinfektion	Meningitis	Sepsis	Summe
+ Staphylococcus aureus	9	1	3	2	4	3	7	2	3		1	1	1	1	4	30	
+ Pneumokokken			4										1		14	22	
+ Streptokokken	1		1	1											1	10	
- Proteus	9		1	1										1		13	
- Pseudomonas aeruginosa	5		1	1											1	2	10
- Escherichia coli							1										5
- Salmonellen									4	5							9
- Meningokokken															4	1	5
- Häemophilus influenzae																	4
- Bordetella pertussis																	4
- Klebsiellen			1														1

Tab.4b: Bakterielle Krankheitserreger und Infektionslokalisation beim WAS

Bei den Bakterien stehen neben Staphylococcus aureus, der zu den häufigen, pyogenen Infektionen - insbesondere der Haut und Knochen - führt, die Pneumokokken im Vordergrund. Letztere treten als Erreger von Meningitis oder Sepsis vor allem im Vergleich zu den Meningokokken sehr viel häufiger auf. Im Gegensatz dazu stellt bei nicht immundefizienten Kindern die Meningokokken-Meningitis die häufigste Form der bakteriellen

Meningitis dar (49a). Zu den in Tabelle 4b aufgeführten Fällen muß man jedoch noch zwei wahrscheinliche Fälle von Meningokokken-Sepsis hinzuaddieren, bei denen zwar kein Erregernachweis stattgefunden hat, aber klinisches Bild und Autopsiefund für ein abgelaufenes Waterhouse-Friderichsen-Syndrom sprechen (67,103).

Unter den Viren nimmt Herpes simplex die erste Stelle ein. Dabei handelt es sich meist um rezidivierende Keratokonjunktivitis, Gingivostomatitis oder um das Eczema herpeticum, dessen schwere Verläufe oben schon erwähnt wurden.

Virushepatitiden sind nur in zwei Fällen beschrieben, obwohl die WAS-Patienten durch die häufigen Bluttransfusionen der Gefahr einer Infektion durch das Hepatitis B-Virus besonders ausgesetzt sind. Von dieser Überlegung ausgehend untersuchten Gerety et al. (64) retrospektiv die Seren von zwölf WAS-Patienten und konnten in drei Fällen eine durchgemachte Infektion mit Hepatitis B-Virus anhand von Antikörpertitern (Au-Ag, Ak gegen Au-Ag, Ak gegen HB core) nachweisen. Alle drei Fälle zeigten einen milden Verlauf mit normalen Serumbilirubinwerten und unspezifischen Symptomen wie Erbrechen, Übelkeit, leichtes Fieber, so daß die Diagnose Hepatitis aufgrund des klinischen Bildes nicht gestellt worden war. Erbrechen und unklares Fieber sind für WAS-Patienten charakteristische Symptome, die infolge dieser Ergebnisse zumindest teilweise auf einer Hepatitis B beruhen könnten. Bei systematischen, serologischen Untersuchungen aller WAS-Patienten dürfte dieser Befund sicher öfter erhoben werden. Alle drei Patienten von Gerety et al. (64), sowie auch die beiden obengenannten Patienten hatten im fraglichen Zeitraum vor Beginn der Hepatitis mehrere Bluttransfusionen bekommen, auf die der Infektionsweg möglicherweise zurückzuführen ist.

Bei den Candidamykosen handelt es sich meist um die üblichen mucocutanen Krankheitsbilder, Infektionen im Bereich der Mundhöhle, des Rachens, des Darms oder um sekundäre Infektion des Ekzems. Einmal wird über eine systemische Candidiasis berichtet (155). Baker et al. (12) fanden mykotische Abszesse in der Leber eines Patienten, es erfolgte jedoch keine weitere Spezifizierung der Erreger.

Alle pulmonalen Infektionen mit dem protozoenähnlichen Erreger Pneumozystis carinii verliefen tödlich oder wurden erst bei der Autopsie festgestellt (s. Tab. 3, S. 40).

3.1.4 Sonstige klinische Zeichen

Eine Hepatosplenomegalie wurde bei etwa einem Drittel der Fälle festgestellt. Da es sich jedoch meist um eine vorübergehende Vergrößerung während infektiöser Erkrankungen handelt, liefert dieser Befund keinen spezifischen Beitrag zur Diagnostik des Krankheitsbildes.

Fast alle WAS-Patienten leiden an gastrointestinalen Störungen, hauptsächlich blutiger Diarrhoe (mit oder ohne Erbrechen). Als Ursachen kommen latente Infektionen und/oder allergische Reaktionen in Frage. An weiteren Begleiterkrankungen fanden sich je einmal Mukoviszidose (19), Pylorusstenose (100) und partielle Zottenatrophie der Dünndarmschleimhaut (53). Diese Assoziationen dürften zufällig sein.

Die gastrointestinalen Beschwerden sind gemeinsam mit schweren Infektionen und Blutverlusten für das manchmal beträchtliche Untergewicht dieser Kinder verantwortlich. Sie erklären aber nicht ausreichend den in einzelnen Fällen erheblichen Wachstumsrückstand. Manche Knaben liegen weit unter der Dreierperzentile (63, 77, 94, 103, 119, L. Thomas). Da unser Patient L. Thomas (Fallnr. 136) mit seiner auffallenden

Kleinheit der Akren ("Puppengesicht") an das Bild eines hypophysären Minderwuchses erinnert, wurden entsprechende Untersuchungen veranlaßt. Diese ergaben aber weder einen Mangel an Wachstumshormon, noch einen Anhaltspunkt für eine hormonell bedingte Regulationsstörung. Baker et al. (12) stellten bei einem ihrer Patienten röntgenologisch eine verzögerte Skelettreifung fest.

Als weitere Skelettbeteiligung fielen bei der Durchsicht der Literatur eine infantile, kortikale Hyperostosis, die zwei nicht verwandte Patienten durchmachten (117), und vor allem Gelenkergüsse und Arthritiden auf. Letztere sind transitorisch, sehr oft rezidivierend und betreffen gewöhnlich mehrere Gelenke, wobei am häufigsten das Kniegelenk befallen ist. Nur in einem von zwölf Fällen (12, 14, 38, 70, 110, 133, 179) konnte eine infektiöse Ätiologie sichergestellt werden. In den restlichen elf Fällen konnte keine ätiologische Diagnose gestellt werden. Man führt deshalb die Gelenkerkrankungen auf Überempfindlichkeitsreaktionen oder autoimmune Phänomene zurück, wie sie auch bei anderen primären Immundefizienzen bekannt sind (z.B. Agammaglobulinämie, chronische granulomatöse Sepsis).

Die Neigung zu allergischen Reaktionen spielt beim WAS überhaupt eine sehr große Rolle. Meistens handelt es sich dabei um eine Nahrungsmittelintoleranz, die klinisch und/oder durch positive Hautteste in Erscheinung tritt. Als Allergene werden vor allem Milch, Ei und Weizenmehl genannt. Ihre Zufuhr führt zu Erbrechen, blutiger Diarrhoe und einer Exacerbation der Hauterscheinungen. Eine entsprechende Eliminationsdiät zeigt jedoch nicht immer den erwarteten Erfolg (s. Tab. 5, S. 45).

Fallnummer	positiver Hauttest	klinische Nahrungsintoleranz	Antikörper gegen Milchbestandteile	Auswirkung exakter Eliminationsdiät	andere allergische Reaktionen
5, 6, 7, 8, 9 13, 15, 16, 17 21 22 50 86 88 89, 89 4, 19, 23 +5, 87, 90-92 108 109 126 145, 146	3 v. 3 2 v. 4 1 1 1 1 1 1 1 1 1 2	1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 2	1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	4 negativ 1 positiv 1 positiv 1 positiv 5 positiv 5 negativ 1 positiv 1 positiv 1 positiv 2 positiv	1 Penicillinallerg. Urtikaria Asthma Asthma, Urtikaria
Summe	11 v. 15	11	4	10 v. 11 pos.	
25 10, 32, 34, 35, 47, 61, 102, 124, 154, 155 77, 109, 126, 132, 166, 168, 170 157, 158, 166, 168, 169					Kontaktdermatitis asthmatische Bronchitis: 10 Fälle Asthma: 7 Fälle allergische Rhi- nitis: 6 Fälle

Tab.5: Allergische Reaktionen bei 171 WAS-Patienten (außer Ekzem)

Zusätzlich wurden bei einigen WAS-Patienten Antikörper gegen Milchbestandteile gefunden, die manchmal einen ungewöhnlich hohen Titer aufwiesen (30, 80, 85, 93, 136a). Obwohl Milch-Ak mit erwiesener Milchallergie in Verbindung gebracht wurden (66), kommen sie auch bei Ig A-Defizienz (30) und chronisch kranken Kindern vermehrt vor (131). Selbst bei gesunden Personen sind sie nicht selten anzutreffen. Deshalb ist der Schluß, daß Milch-Ak in jedem Falle das Vorliegen einer Milchallergie beweisen, unzulässig.

Als weitere Erkrankungen aus dem allergischen Formenkreis finden sich in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit asthmatische Bronchitis, Asthma bronchiale, allergische Rhinitis und Urtikaria (s. Tab. 5, S. 45).

Angeborene Mißbildungen treten beim WAS nicht vermehrt auf. Neben der schon genannten Pylorusstenose (100) wurden eine bilaterale Syndaktylie der dritten und vierten Zehe (156) und die auch bei sonst gesunden Kindern nicht seltene Verdoppelung eines Nierenbeckens und Ureters (5) erwähnt. Der schwerste Fall zeigt zahlreiche Mißbildungen (bilateraler Epikanthus, retroperitoneale plurilokuläre Zyste, große Hydrocele communicans), die nach Meinung des Autors (142) die Folge einer Embryopathie sein könnten.

Den Autoimmunkrankheiten und malignen Tumoren, die beim WAS vermehrt vorkommen, ist ein eigenes Kapitel gewidmet. Ein anderes klinisches Charakteristikum - die Paraproteinämie - wird im folgenden Abschnitt abgehandelt.

3.2 IMMUNOLOGIE

WAS-Patienten weisen einen partiellen kombinierten Defekt der humoralen und zellulären Immunität auf.

3.2.1 Humorale Immunität

Der Gesamtgehalt des Serums an Immunglobulinen ist normal oder erhöht. Der Gesamtspiegel und noch stärker die Konzentrationen der einzelnen Ig-Klassen unterliegen jedoch sehr starken zeitlichen Schwankungen (136a), so daß eine Einzelmessung wenig aussagekräftig ist. Die größten zeitlichen Unterschiede in der Serumkonzentration wurden für Ig M und Ig D beobachtet (136a). Manchmal findet sich eine transitorische Hypogammaglobulinämie (110, 161). Aber auch in diesen Fällen liegen die Werte höher als bei der X-chromosomal vererbten Agammaglobulinämie.

Die Verteilung der Konzentrationen der einzelnen Ig-Klassen ist aus Tabelle 6 (S.49) ersichtlich. Danach liegt Ig G meist im Normbereich, es kann aber auch leicht erhöht oder seltener erniedrigt sein. Ig A ist in zwei Dritteln der Fälle erhöht, Ig M bei mehr als der Hälfte der Patienten erniedrigt. Dieser letzte Wert liegt bei jungen Patienten nicht selten noch im Normbereich oder sogar darüber, um dann mit zunehmendem Alter langsam abzusinken (s. Abb. 5, S.49). Das Ig D, über dessen Funktion fast nichts bekannt ist, liegt bei zwei Dritteln über der Norm. Dagegen ist Ig E mit nur wenigen Ausnahmen exzessiv vermehrt. Die Werte reichen bis zum 33-fachen der Norm (169). Eine Erhöhung des Serum-Ig E wurde bei drei Vierteln aller WAS-Patienten gefunden und stellt damit prozentual gesehen die häufigste quantitative Abweichung der Immunglobuline beim WAS dar. Erhöhte Ig E-Konzentrationen findet man allgemein bei parasitären Infektionen und bei atopischen Krankheiten. Beides konnte, abgesehen vom Ekzem und zwei Fällen

von Asthma bronchiale, bei den untersuchten Patienten ausgeschlossen werden. Aber selbst die Ig E-Konzentrationen, die beim atopischen Ekzem vorliegen, sind niedriger als die Ig E-Werte beim WAS. So müssen als Ursache für die extreme Ig E-Erhöhung beim WAS noch andere als die bisher bekannten Faktoren in Erwägung gezogen werden. Als mögliche Erklärung kommt eine Störung der Wechselwirkung zwischen B- und T-Zellen in Betracht. So wäre es denkbar, daß die exzessive Ig-Produktion auf einen Defekt der Suppressor-T-Zellen und die damit wegfallende Hemmung der B-Zellen zurückzuführen ist.

Betrachtet man nur die drei wichtigsten Ig-Klassen - Ig G, Ig A, Ig M - , dann besteht das für WAS-Patienten typische Verteilungsmuster aus einer Ig A-Erhöhung und einer Ig M-Verminderung bei normalem oder leicht nach oben beziehungsweise unten abweichendem Ig G-Wert. Dieses Muster wurde in 25 von 65 Fällen gefunden. Die bereits erwähnten starken Schwankungen lassen jedoch viele Variationen zu. Normalwerte für alle drei Immunglobuline wurden in drei Fällen, erhöhte Werte in fünf und erniedrigte Werte in einem von 65 Fällen beschrieben. Isolierte Ig A-Erhöhung fand sich siebenmal und isolierte Ig M-Verminderung zehnmal, während eine isolierte Ig G-Veränderung - sei es eine Erhöhung oder eine Verminderung - nirgends dokumentiert ist.

Die Ig G-Unterklassen wurden nur bei zwei WAS-Patienten untersucht (120). Dabei stellte man eine Verminderung des Ig G 4 fest, ein Befund, der bei primären Immundefizienzen allgemein als häufigste Abnormität in der Ig G-Subklassenverteilung erhoben wird. Ig G 1 und Ig G 3 waren normal, Ig G 2 bei einem Patienten vermindert, beim anderen normal.

Konz.	Ig gesamt	IgG	IgA	IgM	IgE	IgD *
O				5		
n	23	<u>32</u>	17	15	6	<u>12</u>
†	21	14	<u>47</u>	7	<u>23</u>	6
n - †	3	7	2	1	1	1
↓	6	6	3	<u>34</u>	1	
n - ↓	2	4	1	4		1
† - ↓	1	1		1		
Summe	56	64	70	67	31	20

Tab.6: Serumkonzentrationen der Immunglobuline bei Patienten mit WAS (*s.Ref.18,20,112,136,136a)

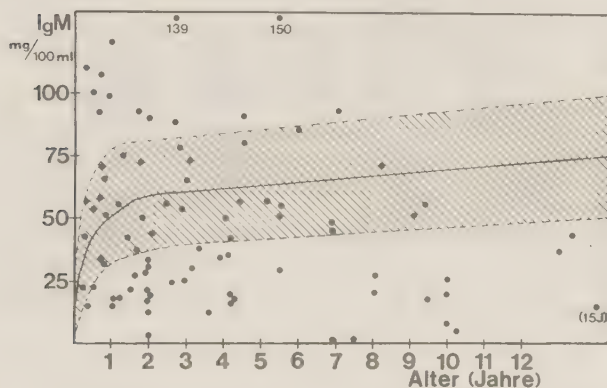


Abb.5: Das Verhältnis zwischen Ig M-Konzentration und Alter bei 67 Patienten mit WAS (Normwerte nach Stiehm E., Fudenberg H.H.:Serum levels of immunoglobulins in health and disease:a survey;Pediatrics 37:715,1966)

Die Anzahl der B-Zellen im peripheren Blut liegt, wie man aufgrund des normalen Gesamtgammaglobulin-Gehalts erwarten kann, in der Regel im Bereich der Norm (14, 21, 40, 69, 135, eigene Patienten). Grey et al. (69) berichten in einem Fall über eine Verminderung, Cooper et al. (40) über eine leichte Erhöhung der B-Zellen. In manchen Fällen zeigt sich bei normaler Gesamtzahl parallel zum Serumspiegel eine Erhöhung der Oberflächen-Ig A beziehungsweise eine Verminderung der Oberflächen-Ig M tragenden B-Zellen (134).

Die Untersuchung des Metabolismus der Serumproteine erbrachte dagegen ein unerwartetes Ergebnis (22). Die Halbwertszeiten für Ig G, Ig A, Ig M und Albumin waren infolge eines beschleunigten Katabolismus dieser Serumproteine deutlich verkürzt. Eine erhöhte Syntheserate für Ig G, Ig A und Albumin wirkte ausgleichend, so daß trotzdem normale oder sogar erhöhte Serumspiegel aufrecht erhalten werden konnten. Im Gegensatz dazu war die Syntheserate für Ig M normal oder gering erniedrigt, was auch eine verminderte Serumkonzentration nach sich ziehen mußte. Da keine der bekannten Ursachen für eine verkürzte Überlebenszeit der Proteine gefunden wurde, muß es sich um einen endogenen Hyperkatabolismus handeln. Clearance-Untersuchungen des Retikuloendothelialen Systems (RES) ergaben eine verkürzte Verweildauer der Testsubstanz. Damit liegt auch ein funktioneller Beweis für die histologisch oft beobachtete RES-Hyperplasie vor. Die Autoren (22) vermuten, daß diese RES-Hyperplasie mit dem Hyperkatabolismus von Ig G, Ig A, Ig M und Albumin in kausalem Zusammenhang steht.

Weitere Aufschlüsse über die Funktion des humoralen Immunsystems kann man gewinnen, indem man die Fähigkeit zur Antikörperbildung testet. Die ausführlichsten Untersuchungen zu diesem Punkt legten Blaese et al. (20) und Cooper et al. (38) vor. Aus diesen Arbeiten geht hervor, daß zum einen die "na-

türlichen Antikörper" sehr stark vermindert sind oder ganz fehlen. Dies betrifft die Hämolysine heterologer Erythrozyten, Antikörper gegen verschiedene Typen von *E. coli* und insbesondere die Isohämagglutinine (s. Abb. 6). Letzteres ist ein erstaunlich konstanter Befund. Von 87 Fällen zeigen nur vier normale Titer, in 34 Fällen fehlen die Isohämagglutinine und in den übrigen 49 Fällen schwanken die stark verminderten Titer zwischen 1:1 und 1:16. Da die Isohämagglutinine der Ig M-Klasse angehören und wie diese gegen Polysaccharid-Antigene gerichtet sind, liegt die Vermutung nahe, daß ein gemeinsamer Mechanismus für ihre Verminderung verantwortlich ist.

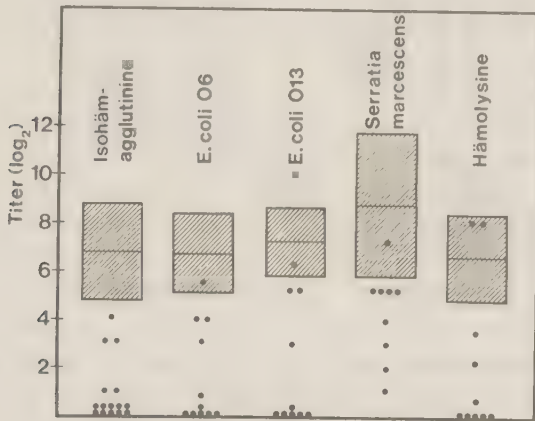


Abb. 6: Titer natürlicher Antikörper im Serum von gesunden Kindern und WAS-Patienten (•)

Zum andern stellte sich heraus, daß die Antikörperbildung nach aktiver Immunisierung bei WAS-Patienten eingeschränkt ist. Am ausgeprägtesten und konstantesten zeigt sich dieser

Defekt in der Reaktion auf Polysaccharid-Antigene. So fehlen die Antworten auf Blutgruppensubstanzen, Typhoid und Paratyphoid O-Antigen, Pneumokokkenpolysaccharide und auf das Vi-Antigen von E.coli in den meisten Fällen fast ganz (s. Abb. 7). Dieses Ergebnis stimmt gut mit den klinischen Beobachtungen überein, nach denen die Pneumokokken neben den Staphylokokken die wichtigste Erregergruppe stellen (s. Tab. 4b, S. 41).

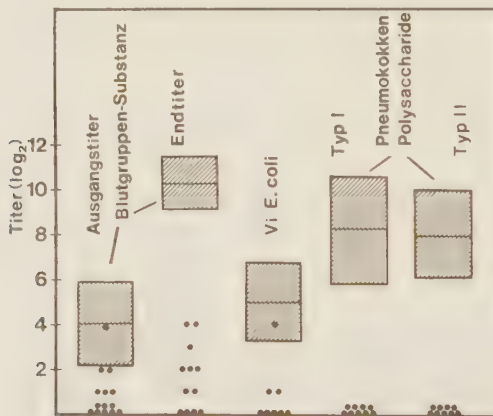


Abb. 7: Antikörperbildung bei WAS-Patienten (•) zwei Wochen nach Immunisierung mit den angegebenen Antigenen im Vergleich zu Kontrollkindern (Abb. 6 und 7 nach Blaese et al., Ref. 21)

Ein wesentlich uneinheitlicheres Bild ergibt die Reaktion auf Protein-Antigene. Antistaphylolysin und Antistreptolysin sind vorhanden (5, 18, 100, 126), Diphtherie- und Tetanus-Antitoxine können von manchen WAS-Patienten noch in normalen Mengen gebildet werden (14, 126, 179), während die Ak-Antwor-

ten auf Poliomyelitisviren I, II und III meist ausbleiben (18, 103, 126, 155, 168). Die WAS-Patienten als Gruppe haben also im Gegensatz zur Auffassung verschiedener Autoren (9, 38) außer dem schweren Defekt der Ak-Produktion auf Polysaccharid-Antigene auch einen Defekt der Ak-Antwort auf Protein-Antigene. Die am wenigsten von der Norm abweichenden Ergebnisse wurden nach Blaese et al. (21) mit den komplexen Antigenen von *Brucella abortus* und *Francisella tularensis* erzielt. Jedoch war im ganzen gesehen die Ak-Produktion der WAS-Patienten auch hier signifikant geringer als bei gesunden Kontrollpersonen.

Unsere eigenen Patienten zeigten - soweit sie daraufhin untersucht wurden - bezüglich natürlicher Antikörper und Immunisierungsversuchen mit Polysaccharid-Antigenen dasselbe Verhalten.

Aus diesen beiden Fakten - eingeschränkte Ak-Produktion einerseits und erhöhte Syntheserate der Immunglobuline andererseits - ergibt sich die Frage nach dem Regulationsmechanismus der Synthese, nach der Natur und Spezifität der vorhandenen Immunglobuline. Nach Blaese et al. (21) führt beim WAS ein antigener Stimulus zwar zu einer Steigerung der Ig-Synthese, es können aber keine spezifischen Antikörper gebildet werden, so daß die Wirkung des Feedback-Mechanismus auf die Ak-Produktion entfällt und eine exzessive Ig-Synthese zustande kommt. Diese Hypothese wird durch die Tatsache untermauert, daß bei WAS-Patienten vermehrt Paraproteine gefunden wurden. Dieses Phänomen kann man bei Kindern im allgemeinen nur selten beobachten und wenn, dann ist es sehr häufig mit einer primären oder sekundären Immundefizienz kombiniert (45).

Der Literatur sind zehn WAS-Patienten mit monoklonalen Paraproteinen zu entnehmen (17, 29, 44, 45, 136, 136a). Die Gesamtzahl liegt aber vermutlich höher. Denn mehrere Autoren weisen auf

ungewöhnliche Elektrophoresebefunde und den Verdacht auf Paraproteine hin, ohne daß eine Nachprüfung des monoklonalen Ursprungs stattgefunden hätte. So fand sich auch bei unseren Patienten St. Sven und N. Andreas (Nr. 130, 131) zeitweise ein doppelter Präzipitationsbogen im Ig G-Bereich, was allein noch nicht dazu berechtigt von einer monoklonalen Gammopathie zu sprechen. Zudem verlief das Auftreten der Paraproteine bei sechs der zehn Fälle transitorisch, über den Verlauf bei den restlichen vier Fällen werden keine Informationen gegeben. Es ist demnach denkbar, daß eine Paraproteinämie bei einer Anzahl weiterer Patienten, die nicht regelmäßig untersucht wurden, unentdeckt geblieben ist.

Die beobachteten Paraproteine waren alle vom Ig G-Typ oder Ig M-Typ. Bei einem Knaben wurde zweimal eine transitorische Paraproteinämie nachgewiesen (29). Mit drei Jahren zeigte er ein Paraprotein vom Typ Ig G λ und vier Jahre später die einzige, beobachtete Paraproteinämie vom Typ Ig G κ . Radl et al. (136a) konnten in einer Langzeitstudie bei drei WAS-Patienten ein mehrmaliges, transitorisches Auftreten von Paraproteinen im Serum beobachten.

Zwei der zehn Patienten entwickelten lymphoretikuläre Malignome (29, 136), während die acht anderen Patienten keinerlei derartige Anzeichen aufwiesen. Bruce und Blaese (29) untersuchten reziprok dazu fünf WAS-Patienten mit retikuloendothelialen Tumoren, fanden aber bei keinem ein monoklonales Paraprotein. Sie schlossen daraus, daß das Paraprotein nicht das Produkt einer malignen Zelle sein muß. Für diese Annahme spricht auch, daß die Paraproteine normalerweise nur vorübergehend im Serum vorhanden sind.

Die Untersuchung auf Kryoglobuline ist nur für drei Patienten dokumentiert. In zwei Fällen fiel sie negativ aus (49, 53), in einem positiv (112).

3.2.2 Zelluläre Immunität

Die zelluläre Immunität der WAS-Patienten verhält sich in gewisser Hinsicht analog zur humoralen Immunität. So sind die unspezifischen Reaktionen zumindest in den ersten Lebensjahren noch erhalten, während die Reaktion auf spezifische Antigene von Anfang an gestört ist. Die klinisch anergischen Kinder mit den üblichen Testantigenen wie Candida albicans, Mumps, Trichophyton, Streptokinase-Streptodornase und anderen (10, 14, 21, 42, 49, 109, 135, 140, 152). Entsprechend fällt auch die Tuberkulinprobe nach BCG-Impfung negativ aus (18, 70, 129, 136, 140). Auch nach Kontaktsensibilisierung mit DNCB bleibt eine Hautreaktion aus (10, 21, 27, 37, 49, 70, 152). Es sei darauf hingewiesen, daß die Beurteilung der Hautteste durch Hämatombildung häufig erschwert oder unmöglich wird. Manchmal zeigen sich atypische Reaktionen, z.B. nur eine geringe Rötung der Haut ohne Infiltration. Mandl et al. (112) glauben als einzige, beobachtet zu haben, daß die Ausbildung einer Spätreaktion vom klinischen Status abhängt.

Als weiterer Parameter der in vivo-Funktion der zellulären Immunität wurde die Abstoßung eines homologen Hauttransplantats untersucht. Diese war bis auf eine Ausnahme (153) deutlich verzögert (21, 87).

Die Auswertung der in vitro-Teste ergibt ein wesentlich uneinheitlicheres Bild.

Die Transformation der Lymphozyten nach dem Zusatz unspezifischer Stimuli wie PHA war in etwa der Hälfte der Fälle normal (8, 10, 14, 20, 49, 68, 70, 78, 98, 109, 114, 115, 117, 126, 143). Dagegen blieb die Lymphozytentransformation nach spezifischen Antigenen und in der MLCR in der Mehrzahl der Fälle aus oder war stark vermindert (8, 14, 21, 49, 68, 126, 143). Normale Reaktionen zeigten nur wenige Ausnahmefälle (10, 68, 98, 114). Eine ge-

nauere Analyse dieser scheinbar widersprüchlichen Daten deutet darauf hin, daß die Transformationsreaktion auf PHA altersabhängig ist; eine Signifikanzprüfung ist aufgrund der geringen Fallzahlen nicht möglich.

Des weiteren ist die Lymphokinproduktion, was Lymphotoxin und MIF anbetrifft, nach Stimulation mit optimalen Konzentrationen unspezifischer Mitogene normal (127), nach spezifischen Antigenen ist sie zwar positiv, jedoch signifikant erniedrigt. Außerdem ist sie in beiden Fällen positiv mit der Lymphozytentransformation korreliert. Sellars und South (143) machten die interessante Beobachtung, daß durch Zugabe von Patientenserum die MIF-Produktion gehemmt wurde.

Die Produktion eines chemotaktischen Lymphokins, des sogenannten LDCF, erfolgte dagegen nach Stimulation mit unspezifischen und auch spezifischen Antigenen in normalem Ausmaß (3). In Abwesenheit exogener Stimuli produzierten WAS-Lymphozyten jedoch deutlich mehr LDCF als normale Zellen. Altman et al. (3) weisen darauf hin, daß der LDCF möglicherweise von B-Zellen produziert wird. So könnte die Hyperaktivität der B-Zellen, die sich in erhöhten Syntheseraten für Ig G und Ig A äußert, auch für die gesteigerte Basissynthese des LDCF verantwortlich sein.

Bei vier Patienten wurde eine normale zytotoxische (=Killer-) Funktion der T-Lymphozyten gegenüber heterologen Erythrozyten in mit PHA stimulierten Kulturen gefunden (146). Desgleichen erwies sich die zytotoxische Funktion der B-Lymphozyten bei sieben WAS-Patienten in einem Test der Ak-abhängigen Zytotoxitätsreaktion gegen allogene Lymphozyten als Targetzellen ebenfalls als normal (23). Eine andere Arbeitsgruppe (135) fand aber diese Funktion bei zwei WAS-Patienten trotz normaler Anzahl von B-Zellen vermindert.

Weiterhin können WAS-Patienten in normaler Menge Interferon produzieren (126).

Die Anzahl der zirkulierenden T-Zellen wird von allen Autoren, die sie aus der Zahl der E-Rosetten bildenden Zellen bestimmten, als vermindert angegeben (135, 143, 154, 180). Dieselben Verhältnisse lagen auch bei unseren Patienten vor (Fallnr. 130, 131, 132, 134, 136). Nur Blaese et al. (21) fanden mit dieser Technik bei zwei Patienten normale Werte. Unter Benutzung spezifischer Antiseren gegen menschliche T-Lymphozyten konnten sie nicht nur bei diesen beiden Patienten, sondern auch bei zwei weiteren Patienten, deren E-Rosetten bildende Zellen erniedrigt waren, eine normale Anzahl von T-Lymphozyten ermitteln.

Da die Ag-induzierte Lymphozytentransformation auch von einer normalen Makrophagenfunktion abhängt, wurde diese Lymphozyten-Makrophagen-Interaktion in vitro untersucht (24). Es stellte sich heraus, daß WAS-Makrophagen auf normale Lymphozyten genau dieselbe Wirkung ausübten wie Makrophagen gesunder Kontrollpersonen. Umgekehrt konnten jedoch normale Makrophagen bei WAS-Lymphozyten keine normale Transformation hervorrufen. Daraus folgt, daß die verminderte Lymphozytentransformation nicht allein auf eine defekte Makrophagenfunktion zurückgeführt werden kann.

3.2.3 Unspezifische Immunität

Die Phagozytosefähigkeit der neutrophilen Granulozyten wurde von mehreren Autoren bei insgesamt 13 Fällen untersucht (14, 34, 38, 49, 70, 103, 107, 109). Die Werte lagen immer im Normbereich. Dasselbe gilt auch für die granulozytäre Bakterizidie (53, 70, 109) und die Migrationsfähigkeit (103). Während demnach die Funktion der neutrophilen Granulozyten keine Abnormalitäten erkennen läßt, berichten Dalloz et al. (44) über mor-

phologische Abweichungen dieses Zelltyps. Im elektronenmikroskopischen Bild zeigte sich eine Verminderung der dichten Granulationen bei vermehrtem Auftreten von ziemlich großen, klaren Granula, die zum Teil eine doppelte Membran besaßen. Die Autoren (44) konnten diese Veränderungen keiner bisher bekannten Granulozytenfunktionsstörung zuordnen. Am ehesten besteht ihrer Meinung nach eine Ähnlichkeit zur Morphologie der Neutrophilen beim Chediak-Steinbrinck-Higashi-Syndrom.

Beim Studium der Monozytenfunktion konnte man zwei Defekte feststellen. Die Antwort der WAS-Monozyten auf chemotaktische Standardstimuli ist signifikant vermindert (3). Außerdem setzt WAS-Plasma die chemotaktische Ansprechbarkeit normaler Monozyten herab. Der dafür verantwortliche Faktor ist vermutlich identisch mit dem LDCF, dessen Basisproduktion beim WAS vermehrt ist. Bedenkt man, daß die mononukleären Leukozyten den Hauptanteil der Zellen stellen, die an Überempfindlichkeitsreaktionen vom Spättyp beteiligt sind, so könnte die eingeschränkte Motilität dieser Zellen eine Erklärung für das Ausbleiben der Hautreaktion geben.

Auf defekte Monozytenrezeptoren für zytophile Ak machten vor allem Spitler et al. (148a) im Zusammenhang mit der Transferfaktor-Therapie aufmerksam. Sie fanden in ihrer Patientengruppe aber, ebenso wie andere Autoren (14, 21, 52, 143), auch Monozyten mit normalen Rezeptoren für Ig G und Komplementfaktor 3 (C3).

Weitere Untersuchungen der unspezifischen Abwehrmechanismen erbrachten keine eindeutigen Ergebnisse. Die unspezifische Entzündungsreaktion und die morphohistologische Antwort der Lymphknoten auf antigene Stimuli verliefen normal (103). Clearance-Untersuchungen ergaben, wie schon erwähnt, eine gesteigerte Aktivität des RES (22).

Der Spiegel des Gesamtkomplements ist beim WAS normal (14, 38,49,53,65,70,156). Soweit die einzelnen Komplementfaktoren untersucht wurden, ergaben sich ebenfalls normale Werte (38, 65). Levin et al. (109) fanden eine Erhöhung des C3, was sie auf die chronischen Infektionen zurückführten. Die Bestimmungen der Properdin- (103) und Lysozymkonzentrationen (109) ergaben gleichfalls Normalwerte.

3.2.4 Zusammenfassung der immunologischen Befunde beim WAS
Folgende, vereinfachte Zusammenfassung soll noch einmal einen Überblick über den immunologischen Status beim WAS geben.

Humorale Immunität

1. typische, pathologische Ig-Verteilung: Ig G n, Ig A ↑, Ig M ↓,
Ig E ↑, Ig D n
2. niedrige oder fehlende Titer natürlicher Ak der Ig M-Klasse
3. eingeschränkte Ak-Bildung nach aktiver Immunisierung, besonders mit Polysaccharid-Ag (Ig M-Antikörperbildung)
4. Hyperkatabolismus der Immunglobuline
5. normale Anzahl zirkulierender B-Zellen
6. normale Lymphknotenhistologie, auch nach antigener Stimulierung

Zelluläre Immunität

1. in vivo
 - fehlende Hautreaktionen vom Spättyp
 - keine Antwort auf DNCB-Sensibilisierung
 - verzögerte Transplantatabstoßung
2. in vitro
 - zunächst normale Antwort auf unspezifische Mitogene hinsichtlich:
 - Transformation (mit zunehmendem Alter pathologischer Abfall)

Lymphokinproduktion (MIF, Lymphotoxin)

zytotoxische Aktivität

verminderte Antwort auf spezifische Ag und in der MLCR

3. verminderte Zahl zirkulierender T-Zellen

Unspezifische Immunität

normal, mit Ausnahme

der chemotaktischen Ansprechbarkeit der Monozyten

und der Monozytenrezeptoren für Ig G

3.3 HÄMATOLOGIE

3.3.1 Thrombozyten

Der herausragende hämatologische Befund beim WAS ist definitionsgemäß die chronische Thrombozytopenie. Die Werte bewegen sich gewöhnlich zwischen 40 000 und 80 000 Thrombozyten/mm³. Sehr häufig wird auch der kritische Wert von 30 000 unterschritten (s. Tab. 1a, S. 7 ff.).

Die ersten elektronenmikroskopischen Studien von Gelzer und Gasser (63) ergaben eine deutliche Verkleinerung der Blutplättchen, sowie Abnormitäten des Hyalomer und Granulomer. Diese Ergebnisse wurden später von anderen Autoren bestätigt und erweitert (5, 13, 70, 72, 86, 108, 122). Danach bestehen die wichtigsten Veränderungen in einer Anisozytose mit überwiegend kleinen Thrombozyten - der mittlere Durchmesser ist auf 1,6 μ bis 1,8 μ gegenüber der Norm von 2,6 μ vermindert - und einer Reduktion der α -Granula, Glykogengranula und Mitochondrien. Baldini (13) hebt besonders hervor, daß die Anzahl der

Mitochondrien mit 37% des Normwerts geringer ist als allein aufgrund der Reduktion der Plättchengröße zu erwarten wäre. Er betont außerdem, daß große Variationen im Schweregrad der morphologischen Veränderungen beobachtet wurden. Dadurch finden auch einige gegensätzliche Befunde eine Erklärung. Während Baldini (13) Form und Kontur der Thrombozyten und des tubulären Systems normal fand, beschreiben Gröttum et al. (72) irreguläre Formen und zahlreiche, kleine Einzahnungen der peripheren Membran, sowie eine starke Vermehrung und irreguläre Anordnung von tubulären Strukturen. Auf ein vermehrtes Vorkommen von Stäbchengranula, die auch bei anderen Thrombopathien (v. Willebrand-Jürgens-Syndrom, Thrombozythämie) angetroffen werden, deren pathophysiologische Bedeutung aber noch unklar ist, wurde ebenfalls hingewiesen (5, 108). Im Gegensatz zu allen anderen Autoren konnten Murphy et al. (122) außer der Kleinheit der Plättchen (s. Abb. 8) keine anderen morphologischen Abweichungen bei drei WAS-Patienten feststellen.

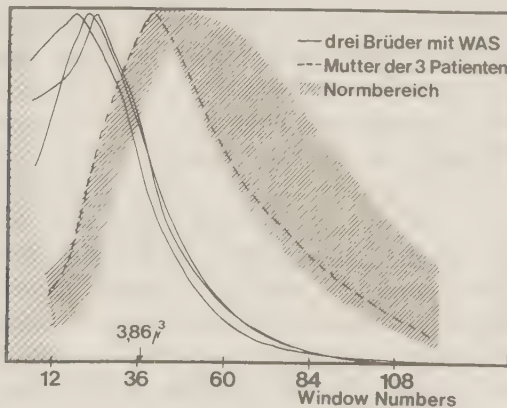


Abb.8: Größenverteilungskurven der Thrombozyten von drei WAS-Patienten und deren Mutter
(Abb.nach Murphy et al.,Ref.122)

Studien der Thrombozytenüberlebenszeit dienten zur Klärung der Thrombopenie-Ursache. Die anfängliche Vermutung eines Produktionsdefizits, zu der man infolge einer normalen Überlebenszeit homologer Thrombozyten gelangt war (104,130), konnte nach den ersten Untersuchungen mit autologen Thrombozyten nicht mehr aufrecht erhalten werden. Baldini (13) zeigte in einer Versuchsreihe, daß WAS-Plättchen in WAS-Patienten und in Normalpersonen eine gleichmäßig verkürzte Lebensdauer haben, während normale Plättchen in WAS-Patienten eine normale Überlebenszeit aufweisen. Da andere Autoren ähnliche Ergebnisse erzielten (72,122,123), gilt heute als gesichert, daß die Hauptursache der Thrombopenie in einer gesteigerten, peripheren Zerstörung der Thrombozyten aufgrund eines intrakorpuskulären Defekts zu sehen ist. Gröttum et al. (72) gelang es, im elektronenmikroskopischen Bild des Knochenmarks die Phagozytose von Thrombozyten durch Retikulumzellen und Makrophagen nachzuweisen. Weitere Hinweise auf eine Thrombozytaphagie geben Kalus und Holub (96). Sie fanden in den Retikulumzellen von Milz und Lymphknoten eine Ansammlung von Lipiden und Pigmenten, die wahrscheinlich das Stoffwechselendprodukt von zerstörten und phagozytierten Thrombozyten darstellen. Es ist aber auch denkbar, daß das Phänomen der Thrombozytaphagie einen sekundären Abtransport zugrundegegangener Thrombozyten darstellt.

Untersuchungen der Thrombozytenfunktion ergaben, daß beim WAS neben der Thrombopenie auch eine Thrombopathie vorliegt. Die Adhäsivität gegenüber Glas (8,72) und Kollagen (13) fehlt oder ist vermindert, ebenso die Aggregation mit ADP, Kollagen und Adrenalin (8,13,70,72,106). Die Aggregation mit Thrombin verläuft dagegen normal (8,13). Die Retraktion des Gerinnsels fehlt in der Hälfte der untersuchten Fälle, nämlich bei 16 Patienten (s. Tab. 1a, S. 7 ff.). Bei 14 Patienten ist sie inkomplett oder verzögert, und nur bei drei

Jungen normal. Da die Retraktion auch bei verhältnismäßig hohen Thrombozytenzahlen oft völlig fehlt, kann dieser Befund nicht allein auf der Thrombopenie beruhen. Die Aktivität des Thrombozytenfaktors 3 fand man bei drei Patienten normal (13, 72, K. Frank), bei einem vermindert (72).

Quantitative biochemische und metabolische Untersuchungen
der Thrombozyten durch Baldini und Mitarbeiter (13, 106) erbrachten neue Einblicke in die mögliche Pathogenese des WAS und sollen aus diesem Grund etwas ausführlicher dargestellt werden. Die Ergebnisse sind (s. Abb. 9, S. 64): Verminderung des ATP-Spiegels auf 42-55% der Norm, des ADP auf 37-60%, der in vitro- ^{14}C -Serotoninaufnahme auf 54-63% und der Proteinsynthese auf 42-60%. Glukoseverbrauch und Laktatproduktion betrugen 45-60% der Norm, der Glykogengehalt nur 18-45%, die Inkorporation von ^{14}C -Glukose in Glykogen unterblieb praktisch ganz. Die Schlüsselenzyme der Glykolyse - Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase, Phosphofruktokinase, Laktatdehydrogenase und Pyruvatkinase - lagen im Normbereich, lediglich die Hexokinaseaktivität war auf 38-55% der Norm reduziert. Bezieht man alle diese Werte auf das verminderte Plättchenvolumen, so ergibt sich, daß viele in den Normbereich fallen oder zweifelhaft erscheinen. Signifikant erniedrigt bleiben nur der Glykogengehalt und die Hexokinaseaktivität. Weitere Versuche haben jedoch gezeigt, daß der letztgenannte Defekt den Ablauf der Glykolyse nicht blockiert. Gröttum et al. (72) fanden hingegen bei einem ihrer Patienten einen absolut verminderten ADP-Gehalt. Auf diesen mangelnden Speicherpool, dessen morphologisches Substrat der Mangel an α -Granula darstelle, führen die Autoren ihre weiteren Ergebnisse, nämlich eine verminderte Nukleotidfreisetzung nach Kollagenzugabe und fehlende Aggregation, zurück. Griscelli et al. (70) berichten ebenfalls über eine deutliche Verminderung der Nukleotidfreisetzung nach Thrombinzugabe. Im Gegensatz dazu fand Baldini (13) nach Stimulation mit Kollagen, Thrombin oder La-

texpartikeln keinen derartigen Defekt.

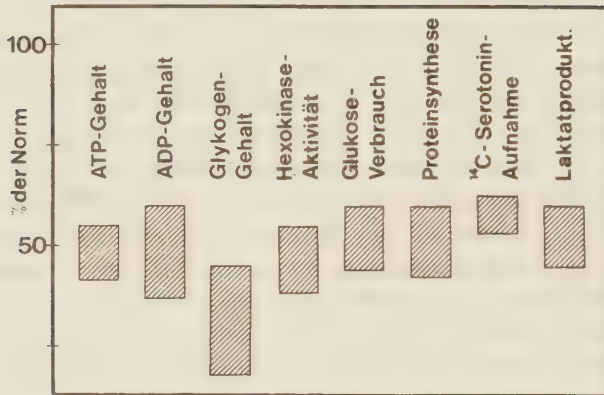


Abb.9: Ergebnisse quantitativer Untersuchungen der Thrombozyten von drei WAS-Patienten
(Abb. nach Baldini et al., Ref.13,106)

Haddens (75) Hypothese einer gestörten Lipidsynthese mit daraus resultierender Verminderung der α -Granula widerlegt Baldini (13) damit, daß bei seinen Patienten Phospholipid- und Cholesteringehalt, sowie die in vitro-Inkorporation von 1- 14 C-Palmitat und 1- 14 C-Acetat normal waren.

Seine eigene Auffassung bezüglich des Plättchendefekts stützt Baldini auf folgende Beobachtungen (13,106). Während normale Thrombozyten bei der Phagozytose von Latexpartikeln eine deutliche Aktivitätssteigerung des Zitronensäurezyklus erfahren, wurde diese metabolische Reaktion bei WAS-Thrombozyten nicht festgestellt. Gleichzeitige elektronenmikroskopie-

sche Studien bewiesen, daß dieses Resultat nicht auf ein Fehlen der Phagozytosefunktion zurückzuführen war. Nach Adrenalin und Kollagenzugabe fehlte die Stimulation des Zitronensäurezyklus ebenfalls, während mit Thrombin und Jodoacetat normale Werte erzielt werden konnten. Dies deutet darauf hin, daß kein Block im Zitronensäurezyklus per se vorliegt. Baldini und Mitarbeiter (13,106) vermuten deshalb das Fehlen eines spezifischen Regulators des Zitronensäurezyklus. Dieser Regulator sei in den α -Granula enthalten, die neben dem quantitativen auch einen qualitativen Defekt in der Freisetzung dieses Regulators aufweisen könnten. Das resultierende Energiedefizit führe dann zur Beeinträchtigung der Aggregation und der Retraktion. Da Thrombin sowohl Stimulation des Zitronensäurezyklus als auch Aggregation bewirkt, könne es den Regulator entweder freisetzen oder substituieren. Letztlich könne dieser Defekt im Energiestoffwechsel auch die anderen Symptome des WAS verursachen.

3.3.2 Gerinnungsstatus

Wie man aufgrund der Thrombopenie erwartet, zeigen die meisten WAS-Patienten erhöhte Kapillarfragilität, verlängerte Blutungszeit und pathologischen Prothrombinverbrauch. Der Gerinnungsstatus erscheint unauffällig. Gerinnungszeit und Gerinnungsfaktoren sind in der Regel normal (18,63,161, eigene Patienten). Nur Kildeberg (100) beschreibt einen erniedrigten Prothrombingehalt von 48-90% der Norm und Amiet (5) eine transitorische Verminderung des Faktors V (35%) in einem Fall und der Faktoren V (3%), II (8%) und VII (0) bei einem anderen Patienten. In vier Fällen wurde eine Erhöhung des Faktors VIII und verschiedener, anderer Faktoren gefunden (56,107).

3.3.3 Erythrozyten

Was das rote Blutbild betrifft, so findet sich in Abhängigkeit von der Schwere und Häufigkeit der Blutungen sehr oft eine sekundäre hypochrome Anämie mit den entsprechenden Laborbefunden.

3.3.4 Leukozyten

Die Leukozyten sind meist in normaler oder erhöhter Anzahl vorhanden. Diese Erhöhung beruht auf dem normalen Leukozytenanstieg mit Neutrophilie und Linksverschiebung im Verlauf von Infektionen.

Von 71 verwertbaren Fällen zeigten 11 eine relative Neutropenie (s. Tab. 7, S. 68). Nur in zwei Fällen (70, 105) handelt es sich dabei um einen konstanten Befund. Bei den restlichen Fällen liegt nur die Angabe eines Blutbildes vor, so daß eine Aussage über Konstanz oder Inkonzanz der Neutropenie nicht möglich ist. Weitere vier Patienten hatten manchmal normale, manchmal verminderte Werte. Bei einem Teil der Patienten kann also die Verminderung der neutrophilen Granulozyten noch zusätzlich zur Verschlechterung der Abwehrleistung beitragen. Im allgemeinen leiden Patienten mit Neutropenie unter einer besonderen Anfälligkeit der Haut und Schleimhäute gegenüber Infektionen. Besonders interessant ist in diesem Zusammenhang, daß Koch (105) bei seinen Neutropenie-Patienten die Neigung zu rezidivierender Otitis media und zu Fieberschüben ohne ausreichenden Organbefund, wie sie auch beim WAS auftreten, hervorhebt.

Schon Wiskott (177) hatte bei seinen Patienten eine Tendenz zur Lymphopenie festgestellt. Die Durchsicht der Literatur ergab, daß bei mehr als der Hälfte der Fälle eine relative und absolute Lymphopenie vorlag (s. Tab. 7, S. 68). Der kritische Wert von 1500 Lymphozyten/mm³ wurde in 22 Fällen unter-

schritten (s.Tab.1a,S.7 ff.).Die weitere Auswertung der Daten machte deutlich,daß die Lymphozytenzahl mit zunehmendem Alter der WAS-Patienten signifikant abnimmt (s.Abb.10).Ein Abfall der Lymphozyten zugunsten der Granulozyten ist zwar in den ersten Lebensjahren physiologisch,dürfte aber in diesem Fall,da sich die Lymphozytenzahlen meist im unteren Normbereich bewegen,eher für eine progressive Entwicklung der Erkrankung sprechen.

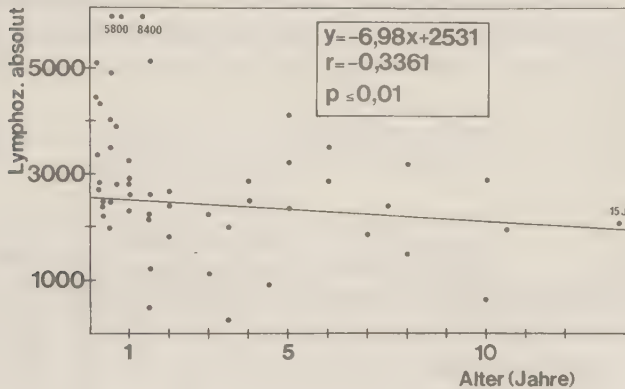


Abb.10: Das Verhalten der absoluten Lymphozytenzahlen mit zunehmendem Alter der WAS-Patienten

Die Überlebenszeit der Lymphozyten wird als normal angegeben (126).Ihr mittlerer Durchmesser ist gegenüber Kontroll-Lymphozyten deutlich vergrößert (38,72).Größenverteilungskurven lieferten bei zehn WAS-Patienten,unabhängig von der Lymphozytenzahl,ein konstant von der Norm abweichendes Bild (81). Während die Kurve bei gesunden Kindern nur einen einzigen

Gipfel bei etwa 10μ zeigt, liegen bei den WAS-Patienten übereinstimmend nur wenige Lymphozyten in der 10μ -Gruppe. Dagegen weist die Verteilungskurve je einen Gipfel bei 13μ und 15μ auf. Ursachen und Bedeutung dieser Erscheinung sind unklar. Die Autoren (81) vermuten, daß es sich um Zellen in einem inkompletten Differenzierungsstadium handelt oder um Zellen, die aufgrund des inadäquaten, immunologischen Feedbacks auf die ständige Gegenwart von Antigenen mit Transformation antworten. Jedenfalls fehlen den WAS-Patienten vor allem die kleinen Lymphozyten (s.a. 14, 70, 89), von denen man früher glaubte, daß sie den T-Zellen und damit den Trägern der zellulären Immunität entsprechen. Quantitative T-Zellen-Bestimmungen haben erwartungsgemäß erniedrigte Werte ergeben (s.S. 57), während die Anzahl der zirkulierenden B-Zellen im Normbereich liegt (s.S. 50).

	Gesamt-Leukoz.	Lymphoz.	Neutrophile	Eosinophile	Monozyt.
n	<u>47</u>	26	30	31	<u>39</u>
↑	16	2	14	<u>66</u>	23
↓	12	<u>59</u>	11		
n-↑	19	2	11	15	12
n-↓	12	12	4		
↓-↑	5	3	1		
Summe	111	104	71	112	74

Tab.7: Differentialblutbild bei Patienten mit WAS

Des weiteren, fällt im Differentialblutbild sehr häufig eine absolute Eosinophilie auf (s.Tab.7, S.68). Viele Werte liegen im oberen Normbereich und darüber. Im Falle der Erhöhung liegen die Werte im Durchschnitt zwischen 10% und 20%, es wurden aber auch Werte über 40% und maximal 58% beobachtet (12,89, 133,136, B.Hans-Jürgen). In Einzelfällen tritt die Eosinophilie parallel zu Asthmaanfällen auf (60,63, B.Hans-Jürgen). Eine Parallele zwischen Eosinophilenanstieg und Ekzemschüben wird dagegen nicht beobachtet (5,63). Andere klinische Korrelate wie Parasitenbefall oder Nebenniereninsuffizienz fehlten ebenfalls. Dauernde und ungeklärte Eosinophilie wird auch bei anderen primären Immundefizienzen (15,92,141), beim Morbus Werlhof (124) und bei Kostmannscher Agranulozytose gefunden.

Die Monozyten sind beim WAS normal oder erhöht, wie man es gewöhnlich in der Heilphase von Infektionen vorfindet.

3.3.5 Weitere Untersuchungen

An besonderen Untersuchungen führten wir bei unseren Patienten die Bestimmung des α -feto-Proteins, der Adenosin-desaminase (ADA) und der Erythrozyten-Triosephosphatisomerase (Ery-TPI) durch.

α -feto-Protein war bei einem Patienten (Fallnr.132) erhöht, bei drei Knaben (Fallnr.133,134,136) normal. Normale Werte geben auch Waldmann et al. an (170b). Auch bei anderen primären Immundefizienzen (X-chromosomal rezessive Agammaglobulinämie, schwere kombinierte Immundefizienz, isolierter Ig A-Mangel, intestinale Lymphangiektasie) liegen normale α -feto-Protein-Spiegel vor. Einzige Ausnahme bildet die Ataxia teleangiectasia, bei der konstant erhöhte α -feto-Protein-Werte gefunden werden. Waldmann et al. (170b) führen dies auf eine Störung der Gewebs- und Organdifferenzierung zurück, die

wiederum auf einem fehlerhaften Zusammenspiel von Endoderm und Mesoderm beruhen soll. Von dieser Störung würden vor allem Leber und Thymus betroffen, was einerseits die Aufrechterhaltung der Produktion von α -feto-Protein und andererseits einen Defekt der zellulären Immunität zur Folge hätte. Das Vorliegen eines embryonalen Thymus oder das Fehlen dieses Organs konnte bei Patienten mit Ataxia teleangiectasia nachgewiesen werden. Obwohl sich die Störungen der zellulären Immunität bei der Ataxia teleangiectasia und beim WAS sehr ähnlich sind (negative Hautteste, verzögerte Transplantatabstoßung, verminderte Lymphozytentransformation nach Antigenstimulation), liegen doch offensichtlich verschiedene Ursachen zugrunde. Beim WAS wird zwar häufig ein atrophischer Thymus gefunden (179), die primäre Entwicklung dieses Organs scheint aber normal zu verlaufen (38). Für eine Differenzierungsstörung der Leber findet sich beim WAS, dem normalen α -feto-Protein-Spiegel nach zu schließen, ebenfalls kein Hinweis.

Alle sechs Patienten (Fallnr. 130, 131, 132, 133, 134, 136) zeigten in ihren Erythrozyten eine normale ADA-Aktivität und den Phänotypus ADA 1, wie er bei etwa 92% der Bevölkerung anzutreffen ist. Ein ADA-Mangel wird bisher nur in Kombination mit schwerer kombinierter Immundefizienz beschrieben (17a), wobei der Enzymdefekt als wahrscheinliche Ursache des Immundefekts betrachtet wird. Damit ist es erstmals gelungen, die Entstehung einer primären Immundefizienz auf enzymatischer oder molekularer Ebene zu erklären. Analog dazu sind ähnliche Enzymdefekte auch als Ursache anderer primärer Immundefizienzen und des WAS denkbar.

Bei unserem Patienten N. Andreas (Fallnr. 131) trat eine Coombs-negative hämolytische Anämie auf, als deren Ursache ein Defekt der Ery-TPI in Frage kommt. Auch bei der Mutter dieses Patienten wurde eine etwa 50%ige Aktivitätsvermin-

derung dieses Enzyms festgestellt. Bei einem anderen WAS-Patienten (Fallnr. 130) wurden normale Werte für die Ery-TPI bestimmt.

3.4 PATHOLOGIE

Bei den pathologisch-anatomischen Untersuchungen interessieren vor allem Knochenmark und Milz im Hinblick auf die Thrombopenie, sowie Lymphknoten und Thymus im Hinblick auf die Immundefizienz.

3.4.1 Knochenmark

Die Knochenmarkbefunde beim WAS sind uneinheitlich. Während bei der idiopathischen thrombozytopenischen Purpura die Megakaryozyten gewöhnlich vermehrt auftreten, werden beim WAS meist normale Megakaryozytenzahlen vorgefunden (in 49 von 90 Fällen). Sie können aber auch vermindert (21 von 90 Fällen) oder seltener vermehrt sein (6 von 90 Fällen). Manchmal fehlen sie vorübergehend sogar völlig (4 von 90 Fällen). Eine Verminderung der thrombozytopoetischen Aktivität wird bei knapp der Hälfte der Fälle (38 von 90) ausdrücklich erwähnt. Demnach kann man annehmen, daß die eingeschränkte, medulläre Thrombozytenproduktion zur Entstehung der Thrombopenie beiträgt, obwohl die Hauptursache - wie schon erwähnt - in einer gesteigerten, peripheren Zerstörung zu suchen ist.

Verschiedentlich wird über Abweichungen in der mikroskopischen Struktur der Megakaryozyten berichtet. Pearson et al. (130) fanden bei drei von sechs WAS-Patienten eine große Anzahl ungewöhnlicher Megakaryozyten mit nukleärer Hyperseg-

mentation, Karyorrhesis und degenerativen Kernen. Derartige Kernveränderungen können zwar in geringer Anzahl auch im normalen Knochenmark vorliegen, treten dann aber nur bei aktiver Plättchenbildung dieser Zellen auf, die bei den entsprechenden WAS-Patienten jedoch nicht vorlag. Auffallende Größenunterschiede der Megakaryozyten und teilweise Hypersegmentation der Kerne oder andere Kernanomalien werden mehrfach beschrieben (61, 86, 96, 100, 112). Insgesamt gesehen handelt es sich jedoch um relativ unspezifische Befunde, wie sie auch bei anderen Thrombopenieformen erhoben werden können (100).

Die Leuko- und Erythropoese sind nicht grundsätzlich gestört. Beim Vorliegen einer schweren Anämie kann man wie auch bei sonst gesunden Kindern eine reaktive, medulläre Erythroblastose feststellen.

Entsprechend der Bluteosinophilie tritt eine medulläre Eosinophilie ebenfalls recht häufig auf (in 21 von 90 Fällen).

3.4.2 Milz

Die Milz wurde bei der postmortalen oder postoperativen Untersuchung in sechs von dreißig WAS-Fällen als makroskopisch und mikroskopisch unauffällig beurteilt (s. Tab. 1a, S. 7 ff.). Ansonsten besteht der auffälligste, histologische Befund in einer mäßigen Vermehrung bis hochgradigen Hyperplasie der Retikulumzellen, die bei zwölf von dreißig Fällen gefunden wurde und in acht Fällen mit einer Verminderung der Lymphozyten einherging. Aus der Literatur läßt sich nicht entnehmen, ob es sich dabei um B-Zell- oder um T-Zell-abhängige lymphatische Bezirke handelt. Dalloz et al. (44) beschreiben als einzige eine Atrophie, die neben den lymphatischen auch die retikulären Elemente betrifft.

3.4.3 Lymphknoten

Die Histologie der Lymphknoten beim WAS gleicht im Prinzip den Milzbefunden, die Veränderungen erscheinen jedoch ausgeprägter. In 21 von 27 Fällen lag eine unspezifische, benigne Retikulumzellhyperplasie vor, in 13 Fällen eine Verminderung der Lymphozyten, und zwar vorwiegend der Thymus-abhängigen Lymphozyten, die normalerweise in den parakortikalen Arealen anzutreffen sind. Dalloz et al. (44) fanden wieder als einzige eine Verminderung von Lymphozyten und Retikulumzellen. Cooper et al. (38) untersuchten 14 Knaben über mehrere Jahre hinweg. Eine Hyperplasie der retikuloendothelialen Elemente fanden sie bei allen. Ihr Ausprägungsgrad schien ihnen dabei vom Alter des Patienten und der Frequenz und Schwere der durchgemachten Infektionen abhängig. Daneben stellten sie in Übereinstimmung mit anderen Autoren (87, 179) eine Vermehrung der Histiozyten fest. Die Abnahme der parakortikalen Lymphozyten verläuft nach Cooper et al. (38) ebenfalls progressiv. Obwohl derartige Serienuntersuchungen anderer Autoren nicht vorliegen, läßt sich diese Annahme einer progressiven Lymphozytenverarmung der Gewebe gut mit der bereits dargelegten Korrelation zwischen Alter und zirkulierenden Lymphozyten (s. Abb. 10, S. 67) vereinbaren.

Die Lymphknotenanteile, die das humorale Immunsystem repräsentieren, sind beim WAS gewöhnlich normal ausgebildet. So beschreiben Cooper et al. (38) bei ihren Patienten eine reichliche Bildung von Keimzentren und Plasmazellen. Auch in der übrigen Literatur wird meist eine Erhöhung der Plasmazellen angegeben, selbst in den wenigen Fällen, in denen keine Keimzentren ausgebildet waren (s. Tab. 1a, S. 7 ff.).

Da beim WAS eine erhöhte Inzidenz für lymphoretikuläre Malignome besteht, sind Lymphknoten, Milz und Knochenmark oft entsprechend verändert. Diese sekundären Erscheinungen müssen aber deutlich von der für das WAS primär typischen

Lymphknotenstruktur mit unspezifischer, benigner Retikulumhyperplasie und Verminderung der Thymus-abhängigen Lymphozyten bei sonst normaler Architektur unterschieden werden.

3.4.4 Thymus

Die Untersuchungen des Thymus beim WAS führten zu unterschiedlicher Beurteilung. Wolff (179) fand bei vier Autopsien in zwei Fällen eine Thymushypoplasie mit verminderten Lymphozyten und Fibrose; in einem Fall konnte der Thymus nicht identifiziert werden. Nur einer der Patienten hatte einen vergrößerten, aber histologisch normalen Thymus. Wolff (179) schließt daraus, daß einem Thymusdefekt möglicherweise eine wichtige Rolle in der Pathogenese des WAS zukommt. Brand und Marinkovich (27) beschreiben ebenfalls das ungewöhnliche Phänomen, daß der Thymus postmortal nicht aufgefunden werden konnte. Ein atrophischer Thymus wurde in fünf weiteren Fällen registriert (31,44,77,87,N.Andreas).

Cooper et al. (38) berichten über eine signifikante Reduktion der Thymusgröße in drei von fünf Fällen und über eine Verminderung der Thymozyten, sowie eine undeutliche, kortikomedulläre Differenzierung in zwei Fällen. Sie betonen aber ausdrücklich, daß alle fünf Thymi keinerlei Abnormitäten hinsichtlich der Entwicklung aufwiesen, daß jeder Thymus normale Hassallsche Körperchen und Thymozyten enthielt und somit primär voll funktionsfähig gewesen sei. Die oben beschriebenen, morphologischen Veränderungen erschienen ihnen sekundär durch die chronischen Infektionen der Kinder verursacht. Weiterhin könnte auch die wegen der Thrombopenie oft durchgeführte, langfristige Corticosteroidtherapie ähnliche Veränderungen bewirken.

Die fünf Patienten Krivits (103), deren Thymus keine charakteristischen Veränderungen aufwies, sind vermutlich mit den

Patienten Coopers (38) identisch. Ein normaler Thymus wurde bei fünf weiteren WAS-Patienten anderer Autoren gefunden (18, 87, 100, 101).

In drei Fällen war der Thymus röntgenologisch nicht sichtbar (18), was keinen großen Aussagewert besitzt, da dies z.B. durch die röntgenologischen Aufnahmetechniken bedingt sein kann.

3.4.5 Nasopharyngeale Lymphorgane

Ein anderer röntgenologischer Befund, nämlich das Fehlen des Lymphgewebes im Nasopharynx, auf das in zwölf Fällen hingewiesen wird (10, 12, 18, 19), erscheint auffällig, wenn man bedenkt, daß dieses Gewebe in den entsprechenden Altersstufen meist hyperplastisch ist. Dieser Befund ist sonst Hinweis auf eine vorwiegend humorale Immundefizienz und stellt einen konstanten Befund bei der X-chromosomalen Agammaglobulinämie vom Typ Bruton dar.

3.4.6 Haut

Hautbiopsien im Bereich der ekzematös veränderten Areale wurden bis jetzt sehr selten durchgeführt. Mills und Winkelmann (119) beschreiben einen atypischen Lichen planus, Heidelberger und LeGovan (79) eine unspezifische Vaskulitis mit Nekrosen. Im übrigen erscheint die Histologie der Haut entweder normal (140), oder sie bietet das Bild einer chronischen, unspezifischen Entzündung (87, 96, 103, St. Sven). Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Hautveränderungen von WAS-Patienten liegen bisher nicht vor.

3.5 TUMOREN UND AUTOIMMUNKRANKHEITEN

3.5.1 Tumoren

Die ersten Tumoren beim WAS wurden nur zufällig bei der Sektion der Patienten entdeckt. In den letzten zehn Jahren häuften sich dann die Berichte über Malignome, die zum großen Teil schon zu Lebzeiten der Patienten diagnostiziert wurden. Bis heute sind insgesamt 45 Fälle von Tumoren beim WAS bekannt (s. Tab. 8, S. 77), so daß - wie bei anderen primären Immundefizienzen - auch hier eine deutlich erhöhte Inzidenz im Vergleich zur Gesamtbevölkerung vorliegt. Geht man von einer Gesamtzahl von etwa 300 beobachteten WAS-Fällen aus, dann errechnet sich eine Inzidenzrate von etwa 15%.

Die Altersverteilung zeigt, daß Tumoren vor allem in den ersten zehn Lebensjahren auftreten, danach nimmt die Tumorfrequenz ab (s. Abb. 11). Diese Abnahme ist jedoch nur relativ, da nur wenige WAS-Patienten ein Alter von zehn Jahren oder mehr erreichen. Die jüngsten WAS-Patienten, bei denen ein Malignom diagnostiziert wurde, waren 1,5 Jahre, der älteste 20 Jahre alt.

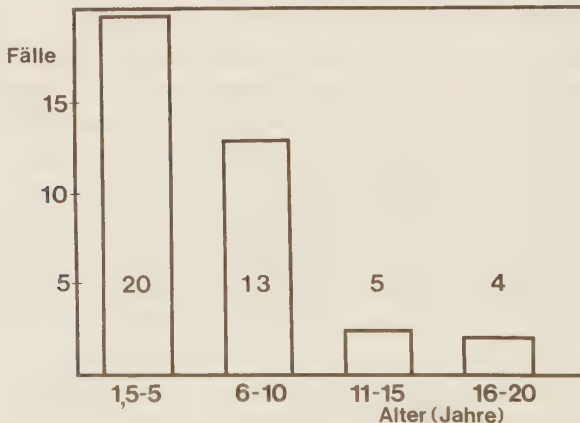


Abb. 11: Alter von 42 WAS-Patienten zum Zeitpunkt der Tumordiagnose

Tab.8: Malignome bei 45 WAS-Patienten

HISTOLOGIE	ALTER*	LOKALISATION	REF.
Lymphom, Thymom	9 J	Thymus, Mediastinum, Lunge	3
Lymphom	8 J	Mediastinum	130
"	17 J	Haut	146
"	8 J	Lymphknoten, Larynx, Trachea, Nebenniere, Niere, Darm	F 131
"	2,5 J	Gehirn	147
"	2 J		"
"	1,5 J		"
"	8 J		"
"	2 J	Leber	"
"	7,5 J	Darmwand	"
histiozytäres Lymphom	1 J		"
Retikulumzellsarkom	20 J	Lymphknoten, Darm, Leber, Nieren, Haut	42
Retikulumzellsarkom	18 J	Gehirn	7
"	11 J		147
"	12 J		"
"	6 J		"
"	11 J		"
"	1,5 J		"
"			"
maligne Retikuloendotheliose	3 J	Gehirn	147
"	10 M	Gehirn, Lunge, Ösophagus, Larynx, Milz, Lymphknoten	34
"	4,5 J	Lunge, Lymphknoten, Milz, Knochenmark, Ösophagus, Colon, Gehirn, Epikard, Harnblase	67
"	1,5 J	Darmwand, Gehirn, Lymphknoten	133
"	6,5 J		147
"	1,5 J		"
"	2,5 J		"
"	6,5 J	Lymphknoten, Milz, Gehirn, Jejunum, Knochenmark	155
Stammzell-Leukämie	11 J		147

* bei Diagnose

F 131 = N.Andreas

Tab.8: Fortsetzung

HISTOLOGIE	ALTER*	LOKALISATION	REF.
myeloische Leukämie	6 J		14
"	2,5 J		"
"	3,5 J	Gehirn, Lunge, Leber	160
Lymphosarkom	15,5 J	Duodenum	136
"	1,5 J		147
"	2 J		"
Morbus Hodgkin	7,5 J	Mediastinum	130
"	7 J		147
"	18 J		"
Astrozytom	7 J	Kleinhirn	5
"	3,5 J	Zentralnervensystem	147
Pinealom	21 M	Gehirn	"
"Mikroglomatose"	9 J	Gehirn	"
Leiomyosarkom	4 J	multiple	"
embryonales Adenosarkom	1,5 J	renal Ursprung ?	F 135
lymphoretikulär			147
nicht klassifiziert			"

* bei Diagnose F 135 = K.Michael

Die histologische Klassifikation macht deutlich, daß die lymphoretikulären Tumoren mit 34 von 45 Fällen den Hauptanteil stellen (s.Tab.9, S.79). Zusätzlich weist die Histologie zweier cerebraler Tumoren eine große Ähnlichkeit mit den beobachteten, retikuloendothelialen Gehirntumoren auf (79, 160, 170a), so daß möglicherweise auch die cerebralen Tumoren lymphoretikulären Ursprungs sind.

Es fällt auf, daß trotz erhöhtem Tumorrisiko die häufigen Tumoren des Kindesalters wie Neuroblastom, Wilms-Tumor, Retinoblastom und Rhabdomyosarkom nicht vermehrt vorkommen. Auch die Leukämien der immundefizienten Kinder unterscheiden sich kli-

nisch und histologisch von den Leukämieformen bei nicht immundefizienten Kindern (99). So findet sich beim WAS auffallend oft eine akute myeloische Leukämie (s. Tab. 9), während bei nicht immundefizienten Kindern die akute lymphatische Leukämie am häufigsten auftritt.

Tab. 9: Histologische Klassifikation der Tumoren bei 45 WAS-Patienten

Lymphoretikuläre Tumoren	:	34 Fälle, davon
malignes Lymphom	:	11 "
Retikulumzellsarkom	:	8 "
Retikuloendotheliose	:	8 "
Lymphosarkom	:	3 "
Morbus Hodgkin	:	3 "
unklassifiziert	:	1 Fall
Leukämie	:	4 Fälle, davon
akute myeloische Leuk.	:	3 "
Stammzell-Leukämie	:	1 Fall
Intrakranielle Tumoren	:	4 Fälle, davon
Astrozytom	:	2 "
Pinealom	:	1 Fall
"Mikroglomatose"	:	1 "
Sonstige Tumoren	:	3 Fälle, davon
Leiomyosarkom	:	1 Fall
embryonales Adenosarkom	:	1 "
unklassifiziert	:	1 "

Eine weitere Besonderheit beim WAS ist die auffallend hohe Beteiligung des Zentralnervensystems (s. Tab. 8, S. 77, 78), ob-

wohl lymphoretikuläre Tumoren hier im allgemeinen selten auftreten. Das Gehirn kann sowohl Sitz einer Metastase (36,87, 100,155), als auch primäre Tumorlokalisation sein (27,79). Bei unklaren, neurologischen Symptomen ist deshalb außer an Meningitis und Hämorrhagien auch immer an Tumoren zu denken.

Der pathogenetische Zusammenhang zwischen primärer Immundefizienz und erhöhter Malignominzidenz erscheint komplex und konnte bisher noch nicht aufgeklärt werden. Die heute gültigen Hypothesen sind im wesentlichen folgende (99,170a):

1. Eine Störung der immunologischen Überwachungsfunktion, die hauptsächlich von der zellulären Immunität getragen wird, bewirkt, daß ständig im Körper entstehende, potentiell maligne Zellen nicht eliminiert werden können. Diese These gibt aber, im Gegensatz zur folgenden, keine Erklärung für das bevorzugte Auftreten lymphoretikulärer Tumoren.
2. Die chronische antigene Stimulation führt bei fehlender spezifischer Ak-Bildung und dadurch verlorener Feedback-Kontrolle zu ungehemmter Proliferation lymphoretikulären Gewebes und schließlich zur malignen Entartung.
3. Ein genetisch bedingter Zelldefekt hat eine häufigere, maligne Transformation der Zellen zur Folge. So konnte bei Patienten mit Chromosomenanomalien (z.B. Down-Syndrom, Klinefelter-Syndrom, Fanconi-Anämie) eine erhöhte maligne Transformationsrate der Fibroblasten in Kultur mit SV₄₀-Virus nachgewiesen werden. Ähnliche Versuche mit Fibroblasten von WAS-Patienten ergaben keine Hinweise auf eine gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber SV₄₀. Damit hat man genetische Zelldefekte als Ursache der Malignome beim WAS vorerst ausgeschlossen.
4. Da bei den Patienten eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber

Virusinfektionen besteht, scheint eine virale Onkogenese möglich. Diese Hypothese wird durch die Arbeit von Takemoto et al. (159) untermauert, die aus dem Gehirntumor und Urin eines WAS-Patienten ein Virus aus der Gruppe der Papovaviren isolieren konnten. Das Virus schien mit dem BK-Virus verwandt, möglicherweise sogar identisch, und konnte aus dem Urin zweier weiterer WAS-Patienten isoliert werden. Der Beweis für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Retikulumzellsarkom und Virus konnte bisher nicht erbracht werden. Es ist aber bekannt, daß das Papovavirus SV₄₀ bei Tieren maligne Lymphome und Retikulumzellsarkome erzeugen kann. Aus dem Tumorgewebe unserer Patienten (N. Andreas-malignes Lymphom; K. Frank-Nasenspapillom) konnte kein BK-Virus isoliert werden.

Abschließend läßt sich sagen, daß bei einem derart komplexen Geschehen wie der Tumorentstehung wahrscheinlich mehrere der obengenannten Faktoren zusammenwirken, und eventuell andere, bis jetzt unentdeckte Mechanismen eine Rolle spielen.

3.5.2 Autoimmunkrankheiten

Auch die Entstehung von Autoimmunphänomenen, die bei Defektimmunopathien ebenfalls vermehrt auftreten, ist bis heute ungeklärt. Als mögliche Ursache wird das Zusammentreffen einer veränderten Immunitätslage mit viraler Stimulation diskutiert.

Abgesehen von Gelenkergüssen und nicht infektiösen Arthritiden, die vielleicht auf einem autoimmunen oder verwandten Mechanismus beruhen, wird beim WAS vor allem über Coombs-positive, autoimmunhämolytische Anämien berichtet. In fünf von 39 WAS-Fällen fiel der Coombstest positiv aus (s. Tab. 1a, S. 7 ff.). Vier Patienten entwickelten eine hämolytische Anämie. In der Literatur werden zusätzliche neun Fälle erwähnt (14, 29, 116),

so daß insgesamt 14 Fälle von autoimmunhämolytischer Anämie beim WAS bekannt sind. Besonders interessant ist ein Fall von Bruce und Blaese (29), der gleichzeitig eine monoklonale Gammopathie und ein Retikulumzellsarkom aufwies. Der Patient von Ballow et al. (14) entwickelte die hämolytische Anämie unter Transferfaktorthherapie und bei gleichzeitiger Coxsackie B-Infektion. Obwohl ähnliche Komplikationen der TF-Therapie nicht bekannt sind, möchten die Autoren (14) einen ursächlichen Zusammenhang nicht ausschließen. Nach ihrer Meinung könnte die verbesserte zelluläre Immunität über die Helferfunktion der T-Zellen eine vor der Therapie unmögliche humorale, autoimmune Reaktion auslösen.

In diesem Zusammenhang sei daran erinnert, daß die Thrombopenie des WAS nicht immunologisch bedingt zu sein scheint. Die Suche nach Thrombozytenantikörpern verlief in 33 Fällen negativ und brachte nur in zwei Fällen ein sicher positives Ergebnis (1, 118). Midulla (118) fand auch bei der Schwester eines WAS-Patienten ein schwach positives Resultat.

Bei keinem der wenigen untersuchten WAS-Patienten fanden sich Leukozytenagglutinine (14, 44, 109, 110) oder antithyroideale Antikörper (109). Antinukleäre Antikörper konnten bei drei von 15 WAS-Patienten nachgewiesen werden (49, 53, 64a, 109, 112). Rheumafaktoren wurden bei einem Patienten gefunden (112), bei zwei anderen Patienten fehlten sie (49, 53). Anti-Ig M-Antikörper wurden bei drei von acht WAS-Patienten und bei drei Familienangehörigen festgestellt (175). Die Daten dieser Studie (175) zeigen, daß Anti-Ig M-Antikörper bei Immundefizienzen vermehrt auftreten. Ihre Entstehung und die immunpathologischen Folgen sind noch ungeklärt, ebenso ihre Auswirkung auf den Ig M-Serumspiegel. Zwei der drei WAS-Patienten mit Anti-Ig M-Antikörpern hatten normale Ig M-Serumkonzentrationen und nur einer erniedrigtes Serum-Ig M (175).

3.6 THERAPIE *

Da genaue Kenntnisse zur Pathogenese des WAS fehlen, kann die Therapie dieses Krankheitsbildes im wesentlichen nur eine symptomatische sein.

3.6.1 Hämorrhagische Diathese

Da als erstes Krankheitssymptom meistens die hämorrhagische Diathese auftritt, wurde anfangs oft eine idiopathische thrombozytopenische Purpura diagnostiziert und aus dieser Überlegung eine Splenektomie vorgenommen (s. Tab. 10, S. 85). Der erwartete Erfolg blieb jedoch aus. Die Thrombozytenzahlen stiegen, wenn überhaupt, nur wenig und kurzdauernd an. Über Ausnahmen berichten Gordon (67) und Berglund et al. (18), deren Patienten nach der Splenektomie bis zur finalen Erkrankung (zehn Monate bzw. drei Jahre postoperativ) eine normale Thrombozytenzahl aufwiesen. Murphy et al. (122) beobachteten bei zwei WAS-Patienten nach Splenektomie eine Zunahme der vorher verminderten Thrombozytengröße, ohne daß der Normbereich erreicht wurde. Abnahme oder Sistieren der Blutungsbereitschaft nach Splenektomie wird in einigen Fällen erwähnt (63, 67, 113, 140). "Korrektur" der Thrombopenie und "klinische Besserung" vermerken Brubaker und Hammond (28) bei drei WAS-Patienten. Da sie aber keine Angabe über das beobachtete, postoperative Zeitintervall machen, ist ihre Aussage von eingeschränkter Bedeutung. Es hat sich nämlich gezeigt, daß WAS-Patienten nach einer Splenektomie noch empfindlicher gegenüber Infektionen sind, die dann besonders foudroyant verlaufen und zum Tode führen (48, 91). So beträgt die durchschnittliche, postoperative Überlebenszeit nur 22,4 Monate. Dabei sind von 20 Patienten 16 innerhalb von zehn Monaten nach der Splenektomie verstorben, während die restlichen vier Patienten eine auffallend lange Überlebenszeit von zwei, drei, zwölf und vierzehn Jahren hatten. Aus Abbildung 12 wird deutlich, daß die

Überlebenszeit nach Splenektomie mit steigendem Alter der Patienten signifikant zunimmt.

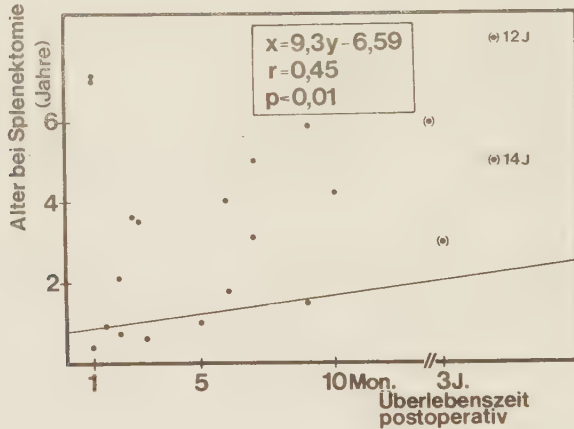


Abb.12: Alter bei Splenektomie und postoperative Überlebenszeit von 21 Fällen mit WAS

Bei den nach Splenektomie auftretenden Infektionen handelt es sich vor allem um Pneumonien, Sepsisfälle und eitrige Meningitiden (s. Tab. 10, S. 85). Da diese fatalen Komplikationen in keinem Verhältnis zu den allenfalls geringfügigen, positiven Auswirkungen auf die Thrombozyten stehen, gilt die Splenektomie beim WAS heute als kontraindiziert.

Fallnummer	Alter bei Splenektomie	Thrombozytenzahl nach Splenektomie (pr. mm ³)	Dauer des Thrombozytenanstiegs	Überlebenszeit nach Splenektomie	Todesursache
4	9 M	86 000		2 M	Blutungen
5	15 M	1 000 000	2 Tage	6 M	Meningitis
6	19 M	geringe Z.	2 Wochen	9 M	Pneumonie
8	25 M	2 000 000	1 Monat	2 M	Sepsis, Pneumonie
9	7 J	1 000 000	3 Wochen	3 W	Meningitis
10	7 M	86 000		4 M	Pneumonie
14	11 M	242 000		6 W	Sepsis
19	4 M	300 000	2 Wochen	1 M	Pneumonie
27	4,1 J	600 000	10 Monate	10 M	Sepsis
30	14 M				
32	1 J	200 000	3 Wochen	5 M	Infektionen
35	7 J	800 000	2 Wochen	3 W	Thrombose
47	8 J	300 000		12 J	Tumor
48	6 J	250 000	1 Monat	9 M	Infektion, Blutung
49	1,5 J	250 000	1 Monat	6 W	Infektionen
50	1,1 J	250 000	1 Monat	7 M	Infektionen
58	25 M	100 000			
84		weiterhin TP			Pneumonie
93	3 J	normal bis zum Tod		3 J	Sepsis
127	5 J	weiterhin TP		14 J	Tumor, Pneumonie
150	6 J			2,1 J	Pneumonie
153	4 J	30 000		6 M	Sepsis
165	5 J			7 M	Sepsis
Ref.28 (3 Pat.)		"Korrektur" der TP		?	
Ref.48b (4 Pat.)				?	Infektionen

Tab.10: Auswirkungen der Splenektomie bei 30 WAS-Patienten
 (die Fallnummern beziehen sich auf Tab.1a und 1b, S.7 ff.)
 W=Woche, M=Monat, J=Jahr, Z.=Zunahme, TP=Thrombopenie,
 Pat.=Patient

Auch durch eine systemische Steroid- oder ACTH-Therapie läßt sich die Thrombopenie beim WAS kaum beeinflussen. In 29 Fällen blieb die Thrombozytenzahl unverändert, in zwölf Fällen konnte ein leichter, aber nur temporärer Anstieg verzeichnet werden (60, 67, 70, 89, 103, 130, 161, N. Andreas, P. Andreas, B. Michael). Gelegentlich tritt unter Steroidtherapie eine Abnahme der Blutungsbereitschaft auf (60, 63, 70, 87, 89, 103, 113), was auf die gefäßabdichtende Wirkung der Steroide zurückgeführt werden kann. Das Ekzem kann ebenfalls positiv beeinflußt werden (19, 44, 63, 70, 72, 87, 89, 123, 132, K. Frank, N. Andreas). Da jedoch grundlegende therapeutische Erfolge ausbleiben, erscheint es fraglich, ob die ernstesten Nebenwirkungen einer langdauernden Steroidtherapie verantwortet werden können. Das größte Risiko besteht in einer weiteren Verschlechterung der Abwehrlage des Organismus. Von den WAS-Patienten, bei denen eine langfristige Steroidtherapie durchgeführt wurde, starben zwei an einer *Pneumocystis carinii*-Pneumonie (63, 161), einer an einem perforierten *Ulcus ventriculi* (63). Auch für den häufig beobachteten Wachstumsrückstand könnten die Steroide wenigstens zum Teil verantwortlich sein. Eine kurzfristige Steroidtherapie in akuten Situationen kann dagegen lebensrettend sein, da sie die Gefahr cerebraler Blutungen vermindert.

Eine Röntgenbestrahlung der Milz versuchte Flekova (61). Welchen Einfluß diese auf die Thrombozyten hat, kann nicht beurteilt werden, da die Behandlung vorzeitig abgebrochen werden mußte.

August et al. (8) konnten durch eine Knochenmarktransplantation einen geringen Anstieg der Thrombozytenzahl und eine vorübergehende Besserung der Thrombozytenfunktion (Adhäsivität, Aggregation) erzielen (s. a. S. 92).

Eine erfolgreiche Dauertherapie der Thrombopenie des WAS ist

also derzeitig nicht möglich. Zur Behandlung akuter Blutungen sind Bluttransfusionen, Thrombozytenkonzentrate und Corticoide zu empfehlen.

3.6.2 Infektionen

Die chronisch rezidivierenden Infektionen sprechen im allgemeinen gut auf die üblichen Antibiotika an. Der Wert einer langfristigen, prophylaktischen Gammaglobulintherapie ist umstritten. Neben Berichten über keinen oder nur geringen Erfolg dieser Methode (46, 79, 100, 130, 155) gibt es auch Berichte über positive Ergebnisse (19, 42, K. Frank). Man muß aber bedenken, daß der Therapieerfolg schlecht objektivierbar ist und manchmal subjektiv eine Besserung wie Abfall des Fiebers, Abnahme von Schwere und Frequenz der Infektionen empfunden wird. Im Hinblick auf die Serumkonzentrationen - der Gesamtgehalt an Gammaglobulin ist bei WAS-Patienten in der Regel nicht vermindert, sondern nur die Ig M-Fraktion - erscheint die regelmäßige Substitution von Ig M zumindest theoretisch sinnvoller und erfolgversprechender. Berichte über eine solche Therapie liegen noch nicht vor; die kurze Halbwertszeit der Ig M-Präparate dürfte jedoch einer klinischen Anwendung in größerem Maße im Wege stehen.

Als Alternative zu den Gammaglobulinen besteht die Möglichkeit periodischer Frischplasmainfusionen, die Stiehm und McIntosh (156) an zwei WAS-Patienten erprobten. Sie gaben die Plasmainfusionen (Plasmaphorese) in Abständen von sechs Wochen in einer Konzentration von 10-15 ml/kg Körpergewicht und konnten diese Therapie 17 bzw. 23 Monate lang durchführen. Obwohl sich die Infektionsresistenz der beiden Kinder nicht nachweislich besserte, wirkte sich die Therapie nach Ansicht der Autoren (156) doch günstig auf den Allgemeinzustand der Patienten aus. Denselben Erfolg konnten auch Douglas und Fudenberg (51) erzielen. Doch zeigt der Fall dieser Auto-

ren zugleich das große Risiko auf, mit dem diese Therapie behaftet ist. Nachdem ihr Patient einmal ungefrorenes Plasma erhalten hatte und dadurch vermutlich immunkompetente Lymphozyten übertragen worden waren, entwickelte der Patient eine GVHR, der er schließlich erlag.

Ein durch Übertragung des sogenannten Schulman-Faktors möglicher thrombopoietischer Effekt des Plasmas konnte bei keinem der Patienten festgestellt werden (63,104,156).

Eine neue und erfolgversprechende Therapie des T-Zell-abhängigen Immundefekts stellt die Behandlung mit Transferfaktor (TF) dar. Diese Bezeichnung gab Lawrence einem zellfreien Extrakt aus sensibilisierten Leukozyten, mit dem er eine Übertragung der zellulären Immunreaktionen auf einen nicht immunen Empfänger erzielen konnte (83). Dieser TF besteht aus einem Polypeptid und einem Ribonukleinsäureanteil; er hat keine antigenen Eigenschaften. Seine Wirkungsweise ist noch nicht näher bekannt. Man vermutet, daß er als Derepressor auf T-Lymphozyten einwirkt, die dann nach Exposition mit dem entsprechenden Antigen Transformation und polyklonale Proliferation durchlaufen (83,84). Entsprechend seiner immunologischen Kapazität wird der TF bei Störungen der zellulären Immunität therapeutisch eingesetzt. Die wichtigsten und unumstrittensten Indikationen sind heute die mucocutane Candidiasis und das WAS, einzelne Therapieversuche bei Malignomen liegen vor.

Seit 1970 werden WAS-Patienten zunehmend mit TF behandelt. Zur Zeit läuft eine internationale Doppelblindstudie, in die auch ein Teil unserer Patienten aufgenommen wurde. Die Ergebnisse werden zur Zeit für eine Veröffentlichung zusammengestellt (149).

Die Ergebnisse der TF-Therapie bei den bisher behandelten 31 WAS-Patienten sind in Tabelle 11 zusammengefaßt.

[illegible]

Tab.11: Ergebnisse der Transferfaktor-Therapie bei 31 WAS-Patienten
k.v.= keine vorhanden, n.u.= nicht untersucht, n= normal,
inkon.= inkonstant, + = ja, - = nein, ↓ = vermindert

In über der Hälfte der Fälle (16 von 29) trat im Verlauf der TF-Therapie eine Besserung des klinischen Zustandes ein, die hauptsächlich aus einer Verminderung der Infektionen und der Abheilung des Ekzems bestand. Eine Erklärung für die positive Beeinflussung des Ekzems ergibt sich vielleicht aus dem Zusammenhang zwischen Ekzementstehung und zellulären Immundefekten, für den es deutliche Hinweise gibt (111).

Unerklärlich bleibt dagegen vorerst die Abnahme der Blutungsneigung, die bei einigen Patienten (7 von 15) verzeichnet wurde. Der gleichzeitig beobachtete transitorische Thrombozytenanstieg schien zu gering, um eine Abnahme der Blutungen bewirken zu können.

Die Patienten, die eine klinische Besserung zeigten, wiesen nach der Gabe von TF eine Konversion der Hautteste und eine Produktion von MIF in Lymphozytenkulturen mit spezifischen Antigenen auf. Als Ausnahme erwiesen sich zwei Patienten, die trotz klinischen Erfolgs konstant oder überwiegend negative Hautteste zeigten (143, 148a, b). Andererseits konnten in drei Fällen signifikante Änderungen der Hautreaktivität ohne nachfolgende klinische Besserung beobachtet werden (14, 71, 148a, b). Nach den bisherigen Resultaten korreliert demnach die Konversion der Hautteste nicht streng mit dem klinischen Erfolg, wohl aber die MIF-Produktion. Wybran et al. (180) meinen, das klinische Ansprechen an der Zunahme der Rosettenbildenden-Lymphozyten (RFC) im peripheren Blut ablesen zu können. Drei ihrer WAS-Patienten, die gut auf TF ansprachen, zeigten nämlich eine erhebliche Vermehrung dieser Zellen - ohne jedoch die Norm zu erreichen -, während bei einem weiteren Patienten, dem die TF-Therapie keinen klinischen Nutzen brachte, die Zahl der RFC unverändert gering blieb. Spitler et al. (148a) schlagen die Bestimmung der Monozyten-Ig G-Rezeptoren zur Voraussage des Therapieerfolges vor. Während alle fünf Patienten mit einer verminderten Anzahl dieser

Rezeptoren gut auf TF ansprachen, zeigte sich bei den sechs Patienten mit normalen Monozytenrezeptoren nur in zwei Fällen eine klinische Besserung. Erst nach der Untersuchung weiterer Patienten wird man ein abschließendes Urteil über diese Beobachtungen fällen können.

Es gelingt aber auch mit TF nicht, alle Funktionen der zellulären Immunität wiederherzustellen. So bleibt die Lymphozytenproliferation in Gegenwart der spezifischen Antigene, gegen die der TF-Spender sensibilisiert war, trotz Konversion der Hautteste und positiver MIF-Produktion aus. Nur bei drei Patienten wurde ein geringer Anstieg der blastogenen Lymphozytenreaktion beschrieben (14, 71, 148a, b).

Außer seinem spezifischen Effekt übt der TF auch einen unspezifischen Einfluß auf die zelluläre Immunität aus. Beweise hierfür liefern nach Dupont et al. (55) folgende Ergebnisse: ihre beiden Patienten zeigten unter TF eine deutliche Zunahme ihrer Reaktivität in der MLCR, ferner wiesen einige Patienten eine Konversion der DNCB-Kontaktsensibilität von negativ zu positiv auf (71); ähnlich entwickelten zwei Patienten von Spitler et al. (148a) positive Hautreaktionen mit Antigenen, gegen die der TF-Spender nicht sensibilisiert war.

Als Nebenwirkungen der TF-Therapie treten selten Schmerzen und Rötung an der Injektionsstelle, sowie gelegentlich Fieber auf. Weitere lokale oder systemische Reaktionen wurden nicht beobachtet. Ein Patient entwickelte unter TF ein nephrotisches Syndrom, ein anderer eine autoimmunhämolytische Anämie (14, 148a). Es kann jedoch nicht sicher beurteilt werden, ob ein kausaler Zusammenhang mit der TF-Therapie besteht.

Sieben Patienten starben während der TF-Therapie (148a), einer an der schon erwähnten, hämolytischen Anämie. Drei Kinder waren schon zu Beginn der Behandlung ernsthaft krank und

zeigten keinerlei Reaktion auf die Therapie, zwei weitere starben an Infektionen mit Erregern, gegen die keine Immunität induziert worden war. Ein Patient entwickelte ein Retikulumzellsarkom, dem er erlag. Außer diesem sind noch vier weitere WAS-Fälle bekannt, die unter TF-Therapie ein malignes Lymphom bekamen (143). Da grundsätzlich für das WAS eine erhöhte Malignominzidenz besteht, erscheint es unwahrscheinlich, daß der TF die Lymphomentwicklung verursacht hat. Dagegen ist sicher, daß er sie in diesem Krankheitsstadium nicht verhindern konnte. Ob es sich dabei um ein Dosisproblem handelt, können vielleicht zukünftige Versuche zeigen.

Da der TF keine antigenen Eigenschaften besitzt, sind Unverträglichkeitsreaktionen, auch im Sinne einer GVHR, nicht zu erwarten. Deshalb sollte auf jeden Fall vor schwerwiegenden Eingriffen, wie z.B. einer Knochenmarktransplantation, ein Therapieversuch mit TF unternommen werden.

In der Literatur liegen zwei Berichte über eine Knochenmarktransplantation beim WAS vor.

1968 übertrugen Bach et al. (10) auf einen zweijährigen Jungen nach immunsuppressiver Vorbehandlung Knochenmarkzellen seiner HLA-identischen Schwester. Die Transplantation verlief erfolgreich. Der Junge wurde chimärisch, der Isohämagglutinititer stieg, das Ekzem verschwand, der Allgemeinzustand besserte sich. Auch heute noch, fast neun Jahre nach der Transplantation, geht es dem Patienten sehr gut. Seine Thrombozytenzahl ist zwar nur gering gestiegen, trotzdem sind seit der Knochenmarktransplantation keine schweren Blutungen mehr aufgetreten (11).

Die zweite Knochenmarktransplantation, die an einem neun Monate alten Jungen durchgeführt wurde, verlief leider weniger erfolgreich (8). Als Spender diente ein gesunder, HLA-identi-

scher Bruder des Patienten. Die Erhöhung der Leberenzyme und die Neutropenie, die vom 12. bis zum 20. Tag nach dem Eingriff auftraten, deuteten die Autoren (8) als milde und transitorische GVHR. Danach erfolgte gleichzeitig mit dem Sistieren der Blutungen ein geringer Thrombozytenanstieg und vor allem eine Verbesserung der Thrombozytenfunktion. So normalisierte sich die Adhäsivität, die Aggregation nahm zu. Unter dem Mikroskop konnten zwei Thrombozytenpopulationen unterschieden werden: eine mit normalen Plättchen und eine mit kleineren Plättchen und einer verminderten Anzahl von Organellen, wie sie für WAS-Patienten typisch ist. Während demnach eine Übertragung thrombopoietischen Gewebes offensichtlich geglückt war, konnte eine Übertragung lymphatischer Stammzellen nicht sicher nachgewiesen werden. Denn sowohl Ak-Titer als auch zelluläre Immunreaktionen kehrten nach einer anfänglichen Verbesserung bald wieder in ihre Ausgangsposition zurück. Drei Monate nach der Transplantation starb der Patient an einer Pneumokokkenmeningitis.

Ganz knappe Angaben über eine Thymustransplantation beim WAS finden sich bei Stiehm (157). Er berichtet lediglich, daß der Eingriff keinen Langzeiterfolg hatte.

Als sehr erfolgreich erwies sich die Behandlung eines WAS-Patienten mit Levamisol (61a). Der Patient, der zuvor wiederholt mit TF behandelt worden war, ohne jedoch klinische oder immunologische Besserung zu zeigen, erhielt zehn Monate lang zweimal wöchentlich je 50 mg Levamisol. Zwei Monate nach Behandlungsbeginn zeigte sich eine Besserung des Ekzems und eine Abnahme der rezidivierenden Infektionen. Nach sechs Monaten konnte man eine Zunahme des Ig M, der Isohämagglutinine und der heterophilen Ak beobachten. Hautteste mit Candida-Antigen und Tuberkulin, die vor Therapiebeginn negativ gewesen waren, waren jetzt positiv. Die PHA-induzierte Lymphozytenproliferation normalisierte sich, und die Zahl der RFC im

peripheren Blut stieg von 12% auf 26% an. Die Blutungsneigung nahm ab, obwohl die Thrombozytenzahl weiterhin erniedrigt blieb. Zehn Monate nach Behandlungsbeginn war der Patient frei von Ekzem und Infektionen. Nebenwirkungen der Therapie wurden nicht beobachtet.

Der Wirkungsmechanismus des Levamisol ist noch unbekannt. Wie die geschilderten Ergebnisse darlegen, beeinflußt es vor allem die zelluläre Immunität. Da aber Levamisol bisher nur an einem einzigen WAS-Patienten erprobt wurde, ist es noch zu früh, endgültige Aussagen über die Wirksamkeit dieses Mittels beim WAS machen zu wollen. Dasselbe gilt für die Nebenwirkungen einer Dauertherapie, die sich möglicherweise erst nach langfristige Gebrauch einstellen. Erst nach Durchführung weiterer Therapieversuche mit Levamisol bei WAS-Patienten wird sich zeigen, ob das Mittel an Stelle von TF oder bei TF-resistenten Patienten erfolgreich eingesetzt werden kann.

3.6.3 Ekzem

Die Behandlung des Ekzems beim WAS unterscheidet sich nicht von der des gewöhnlichen Säuglingsekzems. Lokale Maßnahmen stehen im Vordergrund. Unter TF- und oraler Steroidtherapie bessern sich die Hauterscheinungen. Aber auch hier kommt es immer wieder zu neuen Ekzemschüben. Bei Patienten mit einer nachgewiesenen Lebensmittelallergie kann eine entsprechende Diät von Nutzen sein (2,27,36,43,110,140,143).

3.7 PROGNOSE ⁹

Die beschriebenen Therapieerfolge, die in den letzten Jahren mit dem TF erzielt werden konnten, haben vielerorts zu Hoffnungen Anlaß gegeben, der schlechten Prognose des WAS entgegenwirken zu können. Ob dieser Optimismus berechtigt ist, wird die Zukunft zeigen.

3.7.1 Lebenserwartung

Von Interesse ist auch die Frage, ob die Verbesserung der unspezifischen Therapiemöglichkeiten in den letzten 25 Jahren eine Verlängerung der Überlebenszeit der WAS-Patienten mit sich gebracht hat. Die Auswertung, der 70 Fälle zugrunde gelegt werden konnten, ergab aber, daß sich das Alter zum Zeitpunkt des Todes für die späteren Patientenjahrgänge nicht erhöht hat. Es besteht im Gegenteil eine deutlich, wenn auch nicht signifikant negative Korrelation, das heißt das Sterbealter nimmt mit den späteren Geburtsjahrgängen ab (s. Abb. 13, S. 96). Vergleicht man jedoch die Zahl der zum Publikationszeitpunkt noch lebenden Fälle mit der Zahl der verstorbenen Fälle, so zeigt sich, daß der Anteil der überlebenden Patienten im Lauf der Jahre immer stärker zunimmt (s. Abb. 14, S. 96). Ferner verdeutlicht ein Altersvergleich, daß die überlebenden Patienten im Durchschnitt schon zum Zeitpunkt der Publikation ein Alter erreicht haben, das meist deutlich über dem Sterbealter der Patienten desselben Jahrgangs liegt (s. Abb. 15, S. 97). Insgesamt kann man demzufolge eine leicht positive Tendenz erkennen. So sind heute auch schon einige erwachsene Träger des Syndroms bekannt. Die ältesten, noch lebenden WAS-Patienten waren zum Zeitpunkt der Publikation 26 (49), 24 (112) und 18 (143, 152) Jahre alt. Dabei muß die Frage offenbleiben, ob es sich in allen diesen Fällen wirklich um ein klassisches WAS handelt.

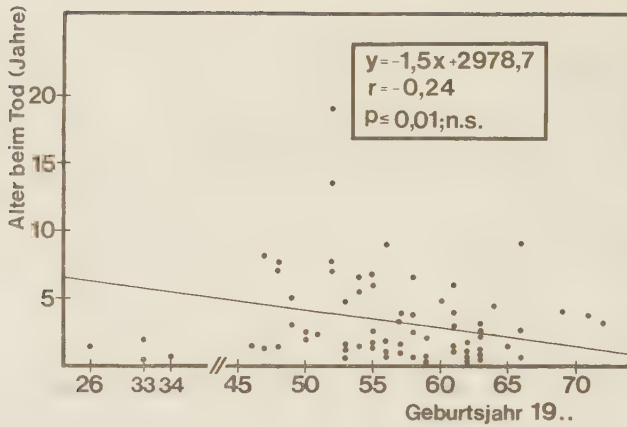
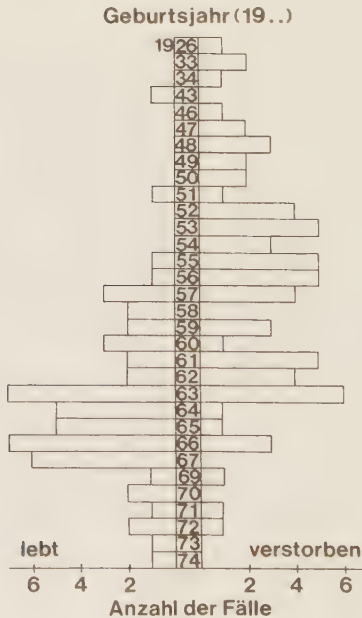


Abb.13: Das Alter zum Zeitpunkt des Todes bezogen auf den Geburtsjahrgang von 70 WAS-Patienten

Abb.14: Anzahl der überlebenden und verstorbenen WAS-Patienten in Abhängigkeit vom Geburtsjahr (128 Fälle)



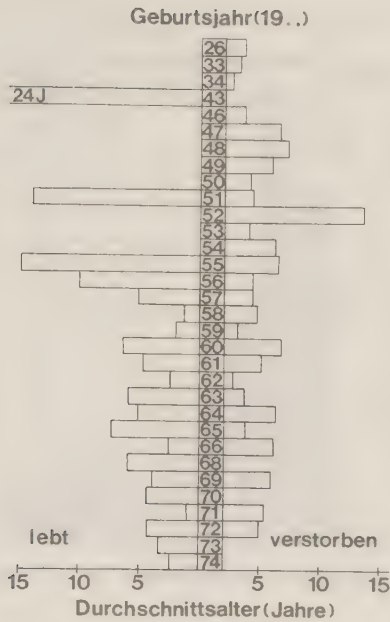


Abb.15: Alter der überlebenden und verstorbenen WAS-Patienten in Abhängigkeit vom Geburtsjahr (128 Fälle)

Im großen und ganzen muß aber die Prognose des WAS immer noch als sehr ungünstig bezeichnet werden. Das Alter zum Zeitpunkt des Todes beträgt im Durchschnitt 3,29 Jahre. Eine graphische Darstellung veranschaulicht die genaueren Verhältnisse (s. Abb.16, S.98).

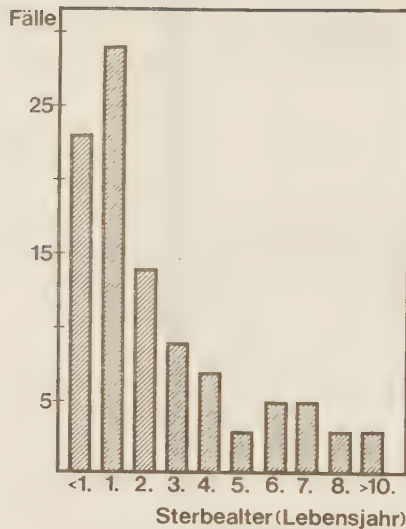


Abb.16: Das Alter von 101 WAS-Patienten zum Zeitpunkt des Todes

3.7.2 Todesursachen

An erster Stelle der Todesursachen bei WAS-Patienten stehen Infektionen, überwiegend Pneumonien. Dann folgen Blutungen, die vor allem in den ersten drei Lebensjahren zum Tode führen. Erst in den späteren Lebensjahren treten zusätzlich Tumoren als Todesursache auf (s. Abb.17, S.99). Eine Aufstellung der genauen Zahlenverhältnisse zeigt Tabelle 12, Seite 100.

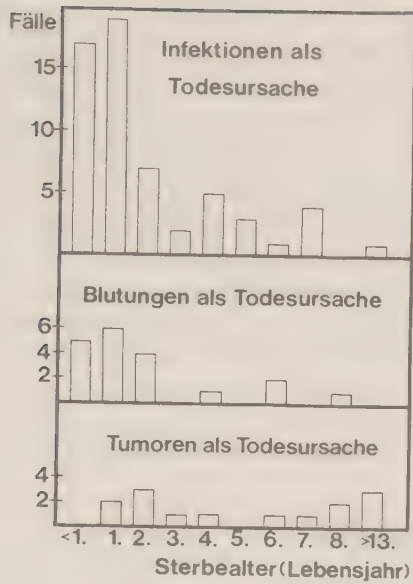


Abb.17: Todesursachen und Sterbealter bei 92 WAS-Patienten

Tab.12: Gesicherte Todesursachen bei 101 WAS-Patienten

1. Infektionen	: 59 Fälle,davon
Pneumonie	: 27 Fälle (Pneumocystis carinii 7)
Sepsis	: 10 "
Sepsis + Pneumonie	: 4 "
Meningitis	: 8 "
Meningitis + Pneumonie:	1
Herpes simplex	: 3 "
mehrere Infektionen	: 6 "
2. Blutungen	: 19 Fälle,davon
cerebral	: 9 Fälle
gastrointestinal	: 5 "
multipel	: 2 "
postoperativ	: 2 "
Epistaxis	: 1
3. Malignome	: 14 Fälle
4. Infektionen + Blutungen	: 5 Fälle
5. andere Ursachen	: 6 Fälle,davon
Anämie	: 3 Fälle
GVHR	: 1
Thrombose	: 1
perfor.Ulcus ventriculi	1

3.8 GENETIK

Aldrich und Mitarbeiter (2) unternahmen ihre umfangreichen Stammbaumuntersuchungen, die zur Sicherung des X-chromosomal rezessiven Erbganges führten, an einer Familie holländischen Ursprungs. Der Erbmodus des WAS wurde danach vielfach bestätigt, es gelang jedoch nicht, einen gemeinsamen genetisch-familiären Ursprung der beschriebenen Fälle zu finden. Umfassende Stammbaumanalysen dreier weiterer, holländischer Familien (164) ergaben weder Beziehungen der drei Familien untereinander, noch zu der nach Amerika ausgewanderten Familie, deren Stammbaum Aldrich et al. (2) veröffentlichten. Nach den Untersuchungen dieser holländischen Autoren (164) muß die Mutation bei zweien ihrer Familien und der Familie Aldrichs vor 1800 stattgefunden haben.

3.8.1 Geographische Verteilung

Das WAS tritt zwar bevorzugt im angloamerikanischen Raum auf, eine genauere Analyse zeigt jedoch, daß es, wenn man nach den Publikationen urteilt, fast über die ganze Welt verbreitet ist (s. Tab. 13, S. 102). Man muß deshalb annehmen, daß sich an allen diesen Orten unabhängig voneinander die Genmutation, aus der das WAS resultiert, ereignet hat.

In den meisten Fällen waren Familien der weißen Rasse betroffen, nur dreimal wurden Erkrankungen in Negerfamilien beschrieben (16, 133, 178).

Land	A	B	C	Summe	Referenzen
USA	71	21	32	124	2,8,10,14,16,27,36,38,42,43, 49,51,79,89,94,103,109,114, 119,130,133,137,139,140,143, 152,155,156,160,174,177
BRD	31			31	60,61,105,161,177
Frankreich	15	6	3	22	1,34,44,46,54,70,113,132
Niederlande	8	5	1	14	87,163,164
Italien	12			12	17,73,118,123,142,162,168
Jugoslawien	1	4	6	11	31
Schweiz	7	1	2	10	5,63
England	6	1		7	41,67,117,121
Schweden	7			7	18,110
Dänemark	4	1		5	77,97,100,125
Tschechoslowakei	4	1		5	61,96,136
Irland	3	1		4	53,150
Norwegen	3			3	72
Mexiko	3			3	50
Japan	2			2	78
Rußland	2			2	144,145
Griechenland	1			1	33
Indien	1			1	74
Kanada	1			1	112
Libanon	1			1	19
Österreich	1			1	108
Polen	1			1	35
Spanien	1			1	167
Südafrika	1			1	107
Ungarn	1			1	26
Summe	186	41	44	271	

Tab.13: Geographische Verteilung von 271 publizierten WAS-Fällen

A = veröffentlichte Einzelfälle

B = Brüder mit sicherem WAS

C = sonstige Verwandte mit sicherem WAS

3.8.2 X-chromosomal rezessiver Erbgang

Ganz allgemein gelten für ein X-chromosomal rezessives Erb-
leiden folgende Regeln (s.Abb.18):

1. Es erkranken nur Knaben.
2. Frauen, die das mutierte Gen besitzen, sind Konduktorinnen.
3. Aus der Ehe einer Konduktorin mit einem gesunden Mann gehen kranke und gesunde Söhne im Verhältnis 1:1 hervor, ebenso treten homozygot gesunde Töchter und heterozygot gesunde Töchter (=Konduktorinnen) im Verhältnis 1:1 auf.

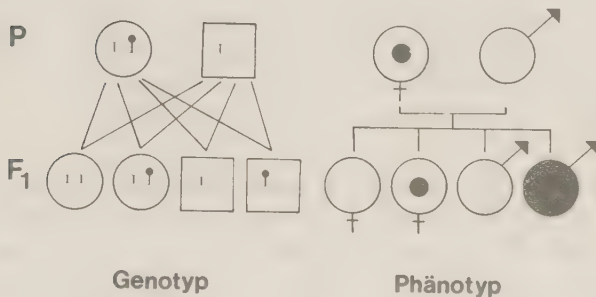


Abb.18: Schematische Darstellung des X-chromosomal rezessiven Erbgangs

♀ = Konduktorin, ♂ = Krankheitsträger,
♀ = gesunde Familienmitglieder
♂ = gesunde Familienmitglieder

Da das WAS zu den Erbkrankheiten gehört, die bisher den Tod

des Betroffenen vor Erreichen des fortpflanzungsfähigen Alters bewirken, handelt es sich hier um einen Letalfaktor.

Wie man aus der Tabelle 1a (S.7 ff.) ersehen kann, tritt das WAS bei zwei Dritteln der Fälle familiär auf. Dabei findet sich etwa zur Hälfte der charakteristische Vererbungsmodus mit der Beteiligung mehrerer Generationen (=Familienfälle). Bei der anderen Hälfte kommt das WAS nur in einer Generation bei Brüdern vor (=Geschwisterfälle). Bei letzteren tritt die Mutation vermutlich erst bei der Mutter auf, während sie bei den Familienfällen schon eine oder mehrere Generationen zurückliegt. Die sporadisch auftretenden Fälle machen etwa ein Drittel der Gesamtzahl aus (s. Abb. 19, S. 105) und lassen sich teils durch Spontanmutation beim Patienten, teils durch Weitergabe des mutierten Gens an nur einen Sohn erklären. Dies ist besonders bei Familien mit geringer Kinderzahl zu erwarten. Tatsächlich haben 22 von den 41 Fällen mit negativer Familienanamnese keinen Bruder, 14 einen oder mehrere Brüder, in fünf Fällen wurden keine Angaben über Geschwister gemacht.

Trotz ausführlicher Nachforschungen konnten bei unseren Patienten keine WAS-Fälle in früheren Generationen ermittelt werden. Auch zu den Familien der bisher publizierten, deutschen Fälle sind keine verwandtschaftlichen Beziehungen bekannt.

3.8.3 Prädisponierende Faktoren

Bei der Durchsicht der Familienanamnesen hinsichtlich prädisponierender Faktoren zeigte sich, daß in überdurchschnittlich vielen Patientenfamilien (28 von 117) Erkrankungen des allergischen Formenkreises auftauchen. Meist waren mehrere Verwandte sowohl von der mütterlichen als auch von der väterlichen Seite betroffen. Allergisches Ekzem trat in 20 Familien auf (16, 17, 47, 49, 53, 60, 63, 100, 103, 110, 118, 133, 168, N.

Andreas, L. Alexander, L. Thomas, P. Andreas), Asthma bronchiale in neun Familien (16, 60, 61, 63, 103, 110, P. Andreas, B. Thomas), Heuschnupfen in drei Familien (5, 60, 143), Urticaria und Nahrungsmittelallergie kamen in je einer Familie vor (60, 100). Demnach scheint die zur Allergie prädisponierende Konstitution der WAS-Patienten bei der Entstehung der allgemein erhöhten allergischen Reaktionsbereitschaft, des Ekzems (oder sogar des Vollbilds des WAS) eine nicht unwesentliche Rolle zu spielen.

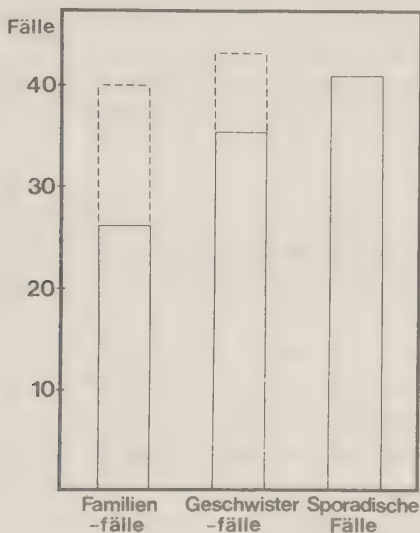


Abb.19: Familiäres Auftreten der Erkrankung in 124 Fällen von WAS

(Die Fälle mit nicht bewiesener, aber wahrscheinlich positiver Familienanamnese wurden gestrichelt addiert)

3.8.4 Chromosomenanalysen

Chromosomenanalysen, die bei sieben WAS-Patienten durchgeführt wurden, ergaben hinsichtlich der Zahl und Morphologie der Chromosomen normale Verhältnisse (44, 87, 110, 123, 140, 156, 168). Nur Radl et al. (136) fanden im Karyogramm ihres Patienten ein vermehrtes Auftreten von Polyploidie, sowie in einer Mitose ein ungewöhnlich großes Chromosom 3. Nach Meinung der Autoren (136) ist dieser Befund jedoch mit großer Wahrscheinlichkeit auf die vorhandene Paraproteinnämie, das lymphoretikuläre Malignom oder die therapeutische Bestrahlung des Patienten zurückzuführen. Einmal wird das Vorliegen eines Ringchromosoms 8 erwähnt (134).

Es wäre denkbar, daß durch neuere Untersuchungstechniken (Darstellung von chromosomalen Einzelabschnitten durch die Bandentechnik) Veränderungen im Bereich einzelner oder eines einzelnen Chromosoms nachweisbar werden. Entsprechende Untersuchungsergebnisse liegen zur Zeit noch nicht vor.

Es gibt Hinweise dafür, daß ein Zusammenhang zwischen dem Serum-Ig M-Spiegel und dem X-Chromosom besteht. So konnten Rhodes et al. (138) beobachten, daß sich die Ig M-Konzentration proportional zu der Anzahl der vorhandenen X-Chromosomen verhält. Weiterhin wurde in mehreren Fällen von Ig M-Mangel ein morphologisch abnormes Chromosom 18 gefunden (128). Oestergaard (128) beschreibt ein Mädchen mit niedrigem Ig M, mangelhafter Ak-Synthese gegen Polysaccharid-Antigene und einer Verkürzung des Chromosoms 1. Demnach könnte eines oder mehrere der angesprochenen Autosomen zusammen mit dem X-Chromosom die Ig M-Synthese steuern.

3.8.5 Nachweis von Konduktorinnen (Heterozygotentestung)

Wie bei allen X-chromosomal rezessiven Erbweisen ist der Nachweis von Heterozygoten, das heißt phänotypisch gesunden

Konduktorinnen, z.B. für die genetische Beratung besonders wichtig. Beim WAS liegen mögliche Ansatzpunkte hierfür bei den hämätologischen Veränderungen. Die Thrombozytenzahlen sind bei elf Müttern normal (2,49,63,72,143,152,164, N. Andreas), bei weiteren 13 Müttern mehr oder weniger stark erniedrigt (5,17,44,60,72,118,164, St. Sven, L. Alexander, L. Thomas, Andreas, Heinz-Werner) gefunden worden. Von den thrombopenischen Müttern zeigen vier eine erhöhte Blutungsbereitschaft, die sich im Auftreten von Ecchymosen, spontanem Nasenbluten und verlängerten Wundblutungen äußert (44,60,118). Man muß aber bedenken, daß nicht alle untersuchten Mütter zwangsläufig Trägerinnen des pathologischen Gens sein müssen. So sind sechs von den elf Frauen mit normalen Thrombozytenzahlen Mütter von sporadischen Fällen mit einer vermutlichen Spontanmutation beim Patienten selbst, während acht von den 13 thrombopenischen Müttern als sichere Konduktorinnen angesehen werden dürfen, da sie mehrere kranke Kinder haben.

Größe und Form der mütterlichen Thrombozyten liegen bei den wenigen untersuchten Fällen im Normbereich (72). Auch in elektronenmikroskopischen Untersuchungen der Thrombozyten einer WAS-Konduktorin zeigten sich keine Veränderungen der Ultrastruktur (13,122).

Dagegen erscheint die Funktion mütterlicher Thrombozyten eingeschränkt. Die Überlebenszeit autologer Plättchen ist gering, aber signifikant verkürzt (13,44). Baldini (13) konnte seine Untersuchungen an der Mutter dreier WAS-Geschwister, also an einer sicheren Konduktorin vornehmen. Dabei fand er eine leichte Verminderung der Aggregation mit ADP und Kollagen, sowie einen schweren und konstanten Defekt der Aggregation mit Adrenalin. Letzterer konnte, wenn auch von Test zu Test inkonstant, bei vier weiteren WAS-Müttern festgestellt werden. Außerdem zeigte sich in geringerer Ausprägung derselbe metabolische Defekt im thrombozytären Zitronensäurezyklus

wie bei den WAS-Patienten selbst.

Die Ergebnisse der immungenetischen Untersuchungen sind widersprüchlicher. Während Wolff (179) noch in einem erniedrigten Ig M-Spiegel, den er bei zwei von drei Konduktorinnen fand, eine Möglichkeit zur Heterozygotentestung sah, konnte diese Ansicht von anderen Autoren nicht bestätigt werden. Bei zwei WAS-Müttern wurde ein normaler (70,152), bei drei weiteren Müttern - darunter zwei Konduktorinnen - sogar ein erhöhter Ig M-Wert (18,44,70) festgestellt. Perry et al. (130a) weisen jedoch erneut auf die Möglichkeit hin, daß der Ig M-Spiegel im Serum einen genetischen Marker für das WAS darstellt. Addiert man ihre Fälle zu den obengenannten, dann ergibt sich insgesamt folgendes Bild: erniedrigtes Serum-Ig M fand man bei sechs WAS-Müttern, normales Ig M bei vier und erhöhtes Ig M bei fünf Müttern. Aufgrund der relativ kleinen Fallzahl kann man aus diesen Daten noch keine definitiven Schlüsse ziehen.

In Anbetracht der Tatsache, daß bei WAS-Patienten ein erhöhtes Serum-Ig E (23 von 31 Fällen) relativ häufiger gefunden wird als fehlendes oder erniedrigtes Serum-Ig M (39 von 67 Fällen, s. Tab. 6, S. 49), könnten möglicherweise Untersuchungen der Ig E-Spiegel bei WAS-Müttern neue Erkenntnisse bringen. Derartige Untersuchungen liegen zur Zeit noch nicht vor.

Zusammenfassend muß man sagen, daß ein sicherer Heterozygotentest für das WAS noch fehlt. Baldini (13) hält den Nachweis des Aggregationsdefekts mit Adrenalin für die Praxis am geeignetsten. Weitere Nachforschungen in dieser Richtung könnten seine Meinung bestätigen, was für die genetische Familienberatung und pränatale Diagnostik einen großen Fortschritt bedeuten würde.

3.8.6 Genetische Beratung und pränatale Diagnostik

Die genetische Familienterutung muß sich zur Zeit im wesentlichen auf eine ausführliche Stammbaumanalyse und die allgemeinen Gesetzmäßigkeiten des X-chromosomal rezessiven Erbgangs stützen. Danach muß im ungünstigsten Fall (die Mutter ist heterozygot, der Vater gesund) damit gerechnet werden, daß die Hälfte der Söhne krank und alle Töchter klinisch gesund sind. Die Hälfte der Töchter wird aber wiederum das pathologische Gen besitzen und an ihre Nachkommen weitergeben. Die kranken Söhne können das pathologische Gen nicht weitervererben, da das WAS heute noch zu den Letalfaktoren zählt.

Bei bereits eingetretener Schwangerschaft kann man mit Hilfe der pränatalen Diagnostik das Geschlecht des Feten bestimmen. Bei männlichen Feten könnte man, um eine mögliche WAS-Erkrankung zu sichern oder auszuschließen, von einer neuen Untersuchungstechnik Gebrauch machen und mit dem Foetoskop pränatal fetales Blut aus Plazentagefäßen entnehmen (55a). Aus den Untersuchungsergebnissen über die Verteilung der B- und T-Zellen, die Größenverteilung und Funktion der Thrombozyten könnte man abzulesen versuchen, ob das Kind die Krankheit erbt hat oder nicht. Es bleibt allerdings in einem konkreten Fall zu beweisen, daß die erwähnten Veränderungen schon intrauterin ausgeprägt sind, und daß gesunde Feten normal große Thrombozyten und eine normale T-B-Lymphozytenverteilung haben.

4. V A R I A N T E N U N D I N K O M P L E T T E F O R M E N D E S W A S

Wie bei allen Krankheitsbildern unterschiedlicher Ausprägung entsteht auch beim WAS immer wieder die Diskussion über Varianten oder mildere klinische Verlaufsformen (formes frustes) des Syndroms. Da das klassische WAS durch drei Kardinalsymptome charakterisiert wird, erhebt sich in erster Linie die Frage, ob eine disymptomatische oder gar monosymptomatische Form der Erkrankung existiert. Dies würde bedeuten, daß für die drei WAS-Merkmale Thrombopenie, Immundefizienz und Ekzem keine strenge genetische Koppelung besteht, und daß sie in Einzelfällen auch getrennt auftreten können. Eine Reihe von Veröffentlichungen hat sich mit diesem Thema beschäftigt. Die wichtigsten Fakten sollen hier dargestellt werden.

Vestermark und Vestermark (166) berichten über eine Familie mit X-chromosomal rezessiver Thrombopenie. Von den fünf Patienten wiesen zwei nur die Thrombopenie auf, einer zusätzlich ein Ekzem. Die restlichen Fälle zeigten alle drei Merkmale der WAS-Trias, wenn auch in schwächerer Ausprägung. Im Unterschied zu klassischen WAS-Patienten hatten sie jedoch relativ hohe Isohämagglutinin-titer; die Gammaglobuline waren bei einem Patienten vermindert, bei dem anderen Patienten leicht erhöht. Die Immunelektrophorese ergab bei einem der Patienten transitorisch vermindertes Serum-Ig A und Ig M.

Andersen et al. (6) untersuchten ebenfalls eine Familie mit X-chromosomal rezessiver Thrombopenie. Alle elf erkrankten Familienmitglieder, von denen sechs Erwachsene waren, litten zusätzlich unter einer Immundefizienz. Ihre Lymphozyten und Ig M-Konzentrationen waren erniedrigt, Ig A lag an der oberen Grenze der Norm. Der auffälligste Befund war die starke Verminderung der Lymphozytentransformation nach Stimulation

mit spezifischen Antigenen. Auf unspezifische Mitogene reagierten alle Patienten, außer einem, normal. Die auftretenden Infektionen verliefen in der Regel milde. Drei der elf Patienten wiesen außerdem ein Ekzem auf.

Alvarez-Amaya et al. (4) berichten über zwei Brüder mit chronischer Thrombopenie. Bei einem der beiden traten zusätzlich eine leicht erhöhte Infektionsanfälligkeit, seborrhoische Hautveränderungen, erniedrigte Ig M und erhöhte Ig A-Konzentrationen auf.

Ähnliche immunologische Befunde fanden Weiden und Blaese (173) bei zwei Brüdern, die beide an Thrombopenie und Ekzem litten.

Die Kombination von Thrombopenie und infektiöser Resistenzminderung beschreiben Harzheim et al. (76) bei einem fünfjährigen Jungen, der aber im Gegensatz zu den typischen WAS-Patienten normale Immunglobulinkonzentrationen und einen normalen Isohämagglutinititer besaß. Da ihm auch das Ekzem fehlte, schlugen die Autoren (76) für dieses Krankheitsbild die Bezeichnung "disymptomatisches WAS" vor.

Für eine monosymptomatische Form des WAS sprechen sich Canales und Mauer aus (32). In einem fünf Generationen umfassenden Stammbaum fanden sie sieben männliche Mitglieder mit einer Thrombopenie, deren Vererbung offensichtlich nach dem X-chromosomal rezessiven Modus erfolgte. Bei allen Patienten fehlten zwar Ekzem und Immundefekt, drei zeigten aber niedrige bis fehlende Isohämagglutinine und erhöhte Ig A-Spiegel.

Auch mögliche "weibliche WAS-Patienten" sind in der Literatur verzeichnet. Blecher et al. (25) berichten über ein Mädchen mit erhöhter Infektionsanfälligkeit und Ekzem. Die zelluläre Immunität und die Konzentration aller Immunglobuline

waren zwar normal, aber die Isohämagglutinine fehlten, und die Ak-Bildung war gegen bestimmte Antigene mangelhaft. Außerdem konnte ein transitorisch auftretendes abnormes Ig G, möglicherweise ein Paraprotein, festgestellt werden. Das Mädchen hatte eine temporäre Thrombopenie und Anämie mit leichter hämolytischer Komponente (Coombs-negativ) und starb mit 17 Monaten an einer Bronchopneumonie.

Evans und Holzel (59) untersuchten ein Mädchen, das zwar keine Thrombopenie aufwies, dessen immunologischer Status aber dem des WAS auffallend glich. So ergaben die Laborwerte eine leichte Lymphopenie, niedrige Isohämagglutinine, Dysgammaglobulinämie mit erhöhtem Ig G, erhöhtem Ig A und erniedrigtem Ig M. Die Ak-Produktion gegen Polysaccharid-Antigene war eingeschränkt, ebenso die in vitro- und in vivo-Funktionen der zellulären Immunität. Das Mädchen litt seit dem dritten Lebensmonat an einem Ekzem und machte schwere Infektionen durch, vor allem Otitiden, Pneumonien, Herpes simplex-Infektionen und Pneumokokkenmeningitiden. Zum Zeitpunkt der Publikation war es elf Jahre alt.

Die unterschiedlich ausgeprägte Ähnlichkeit, die alle aufgezählten Fälle mit dem WAS aufweisen, ist auffallend. Trotzdem erscheint es aber nicht gerechtfertigt, diese Fälle als di-symptomatische, monosymptomatische oder allgemein inkomplette Formen des WAS zu klassifizieren, wie das einige Autoren vorschlagen (4, 25, 32, 59, 76). Es ist fraglich, ob man ein Syndrom, das durch eine Symptomentrias gekennzeichnet ist, diagnostizieren kann, wenn eines oder gar zwei dieser Symptome fehlen.

Die Interpretation der hereditären Thrombopenie als monosymptomatische Form des WAS sollte unseres Erachtens abgelehnt werden. Durch Vergleiche konnte man nachweisen, daß die Fälle von X-chromosomal rezessiver Thrombopenie (7, 32, 151, 165, 166) ein eigenständiges Krankheitsbild vertreten, das

eindeutig vom WAS abgegrenzt werden kann (166).

Die disymptomatischen Formen könnten theoretisch aus folgenden Kombinationen bestehen: Thrombopenie-Ekzem, Thrombopenie-Immundefizienz und Immundefizienz-Ekzem. Die Kombinationen mit Begleitekzem scheinen jedoch in Anbetracht der großen Häufigkeit von atopischen Hauterkrankungen bei Kindern und der relativen Unspezifität der Hautveränderungen beim WAS eher auf einem Zufall als auf einem statistisch zu sichernden Zusammenhang zu beruhen.

Was die Kombinationen mit Immundefekten betrifft, so muß man betonen, daß das Gebiet der infektiösimmunologischen Krankheiten keineswegs einen abgeschlossenen Komplex darstellt, sondern unter anderem hinsichtlich Ätiologie und Klassifikation noch Fragen offen sind. Von den obengenannten Fällen gehören viele vermutlich in den Bereich der sogenannten Dysgammaglobulinämien (WHO-Klassifikation: variable Formen primärer Immundefizienz); einige mögen ähnliche Ursachen wie das WAS haben, sollten aber deshalb nicht voreilig diesem Syndrom zugeordnet werden. Erst wenn der genetische beziehungsweise biochemische Basisdefekt des WAS gefunden ist, wird man endgültig entscheiden können, ob und welche Fälle unter den Begriff des WAS fallen.

5. PATHOGENESE

Es ist bisher nicht gelungen, für die Entstehung der drei unterschiedlichen Symptome wie Thrombopenie, Immundefizienz und Ekzem einen gemeinsamen pathogenetischen Mechanismus zu finden.

5.1 Allergische Diathese

Schon früh wurde auf eine mögliche allergische Ursache der Thrombopenie und des Ekzems hingewiesen (43,89,94,103,140). Die Autoren stützten sich dabei auf von ihnen beobachtete Nahrungsmittelallergien und positive Intrakutanteste (s.Tab. 5, S.45). Seltsamerweise hat aber eine Eliminationsdiät im günstigsten Fall nur eine positive Auswirkung auf das Ekzem und die Blutungstendenz, nicht aber auf die Thrombozytenzahl. Gelzer und Gasser (63) bestreiten eine allergische Genese der Thrombopenie des WAS mit der Begründung, daß keine Thrombozyten-Ak nachgewiesen werden können.

Wenn demnach auch die Thrombopenie nicht primär auf eine Allergie zurückgeführt werden kann, so sprechen doch verschiedene Faktoren für die Bedeutung allergischer Reaktionen im Rahmen des WAS: nämlich die Eosinophilie, die sehr hohen Ig E-Werte, das gehäufte Vorkommen von AK gegen Milchbestandteile und nicht zuletzt die zur allergischen Diathese prädisponierende Konstitution, die sich nicht nur in dem obligatorischen Ekzem und den erwähnten Nahrungsmittelallergien, sondern auch in Form von Asthma bronchiale, asthmatischer Bronchitis, Heuschnupfen und Urticaria äußert (s.Tab.5, S.45). Jörgensen (95) berichtet, daß die intrakutane Histamininjektion bei seinem WAS-Patienten dieselben Hautveränderungen hervorrief, die normalerweise nur bei Atopikern beobachtet werden.

5.2 Störung im afferenten Schenkel der Immunität

Die Pathogenese des Immundefekts beim WAS ist ebenfalls der Gegenstand zahlreicher Überlegungen gewesen.

Cooper et al. (38) postulierten, daß der primäre Defekt darin liege, daß auf Polysaccharid-Ag nicht mit einer entsprechenden Ak-Bildung geantwortet wird. Da aber alle Ig-Klassen synthetisiert werden können, und damit im Gegensatz zu den meisten anderen Immundefizienzen der efferente Immunschenkel normal ist, müßte die Störung im afferenten Schenkel der Immunität lokalisiert werden. Die Unfähigkeit, auf Polysaccharid-Ag adäquat zu reagieren und die daraus resultierende Anhäufung dieser antigenen Substanzen führten dann sekundär zu einem niedrigen Ig M-Spiegel, der Abnahme der zirkulierenden Lymphozyten, der Zerstörung der zellulären Immunität, der Proliferation des RES und letztlich auch zu der Entwicklung von lymphoretikulären Malignomen. In der Tat konnte Cooper (38) bei seinen 18 WAS-Patienten einen progressiven Verlauf der Krankheit feststellen. Der Thymus und die peripheren Lymphgewebe schienen sich normal zu entwickeln, erst im Laufe der Jahre kam es zur Verminderung der Thymus-abhängigen Lymphozyten und damit zu einer Funktionsstörung der zellulären Immunität.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, daß sich die Lymphopenie, die Verminderung des Ig M und einige Funktionen der zellulären Immunität, wie die PHA-induzierte Lymphozytentransformation, erst mit zunehmendem Alter des Patienten entwickeln oder verschlechtern (s. Abb. 10, S. 67; Abb. 5, S. 49; S. 55 f.).

Eine experimentelle Studie kann ebenfalls zur Unterstützung der Hypothese Coopers herangezogen werden (58). Die Injektion von steriler, bakterieller Vaccine in neugeborene Mäuse führte zu Zwergwuchs, Lymphopenie, Thymushypoplasie, Abnahme

des Serum-Ig M und einer Einschränkung der Ak-Antwort. Nach Meinung der Autoren (58) kommen als auslösende Antigene Polysaccharide oder Polysaccharid-Nukleinsäure-Komplexe in Betracht.

Blaese et al. (20,21) beobachteten, daß sich der immunologische Defekt nicht nur auf Polysaccharid-Ag beschränkt, sondern daß auch die Antwort auf Protein-Ag vermindert ist. Sie stimmen aber mit Cooper darin überein, daß es sich beim WAS um einen Defekt des afferenten Schenkels der Immunität handelt. Dieser umfaßt die Lokalisation, Phagozytose, Erkennung und Verarbeitung des Antigens, die Weitergabe der immunologischen Information an die Effektorzellen und das Auswerten dieser Botschaft durch die Interaktion zwischen Antigen und Zellrezeptoren. An vielen dieser Schritte sind Makrophagen maßgeblich beteiligt; sie scheinen einen besonders großen Einfluß auf die Ig M-Synthese auszuüben (88).

Bei der Untersuchung der Makrophagen-Lymphozyten-Interaktion (24) ergaben sich jedoch keinerlei Hinweise für ein von der Norm abweichendes Verhalten der WAS-Makrophagen.

Hinweise auf eine gestörte Monozytenfunktion liefern bis jetzt lediglich die Angaben, daß bei einigen WAS-Patienten eine verminderte chemotaktische Reaktionsfähigkeit der Monozyten (3) und bei anderen ein Mangel des Monozytenrezeptors für Ig G vorliegt (148a).

5.3. Thymus und Thymosin

Welche Bedeutung dem Thymus bei der Entstehung des Immundefekts des WAS zukommt, ist noch umstritten. Wie schon erwähnt, betrachten Cooper et al. (38) die beobachteten Thymusatrophien als sekundäre Phänomene, andere Autoren (179) halten jedoch einen primären Thymusdefekt für möglich.

Nur dreimal finden sich in der WAS-Literatur Angaben über das "Thymosin", eine hormonartige Substanz, die nach der heute gültigen Meinung im Thymus gebildet wird und die Reifung von undifferenzierten Stammzellen zu T-Lymphozyten induziert. Der WAS-Patient von Sellars und South (143) besaß eine normale Thymosin-Serumaktivität. Dagegen konnten Wara und Amman (172) bei ihren Patienten nach Thymosingabe eine Zunahme der T-Zellen, gemessen an der Erhöhung der T-Zell-Rosetten, erzielen. Dieses Ergebnis deutet unter Berücksichtigung der Tatsache, daß bei normaler Immunitätslage Thymosin keine Erhöhung der T-Zell-Rosetten bewirkt, darauf hin, daß bei den untersuchten WAS-Patienten das Thymosin entweder in zu geringer Konzentration oder in unwirksamer Form vorhanden war. Khan et al. (99a) konnten ebenfalls bei einem WAS-Patienten nach Thymosingabe eine Zunahme der T-Zell-Rosetten beobachten.

5.4 Stoffwechseldefekt

Den ersten Versuch, beim WAS einen angeborenen Stoffwechseldefekt nachzuweisen, unternahmen Cummins et al. (43). Die wiederholt durchgeführte Säulenchromatographie ergab eine Verminderung der Serumamino-säuren Glycin, Taurin, Leucin, Phenylalanin, Tyrosin, Histidin und Prolin. Weitere Untersuchungen ihrer beiden Patienten zeigten, daß im Bereich des intestinalen Proteinabbaus und der Proteinresorption keine Störung vorlag. Gelzer und Gasser (63) fanden bei zwei ihrer Patienten erniedrigte Werte für Alanin, Valin und Leucin. Eine Hyperaminoacidurie bei gleichzeitig normalen Serumkonzentrationen wird in drei WAS-Fällen beschrieben (1, 44, 121). Die Bedeutung dieser Befunde ist unklar, zumal die orale Zufuhr der fehlenden Aminosäuren keine Änderung des Krankheitsverlaufs bewirkte (43, 63), und Cummins et al. (43) die Erniedrigung derselben Aminosäuren nicht nur bei der Mutter ihrer WAS-Patienten, sondern auch bei gesunden Zwillingsbrüdern aus der gleichen Familie fanden.

Einen anderen metabolischen Defekt konnten Baldini und Mitarbeiter (13,106) aufzeigen. Sie untersuchten die Thrombozyten mehrerer WAS-Patienten und fanden morphologische, funktionelle und biochemische Defekte, die zu einem beschleunigten Abbau der Thrombozyten und damit zur Thrombopenie führen. Der Basisdefekt liegt ihrer Ansicht nach im Energiemetabolismus der Thrombozyten, und zwar in dem Fehlen eines physiologischen Regulators des Zitronensäurezyklus. Diese Regulatorsubstanz soll in den α -Granula lokalisiert sein, die beim WAS vermindert sind. Da aber die Makrophagen ihre Energie ebenfalls aus der oxidativen Phosphorylierung beziehen, könnte derselbe Defekt hier eine fehlende oder fehlerhafte Reaktion auf Antigene hervorrufen. Es wäre damit eine gemeinsame Ursache für die Thrombopenie und die Immundefizienz gefunden.

Obwohl entsprechende Untersuchungen an Makrophagen noch nicht vorliegen, wird durch diese Arbeiten die Richtung für weitere Forschungen gewiesen. Die pathogenetische Ursache des WAS muß wahrscheinlich in einem Enzymdefekt, einer strukturellen oder regulatorischen Störung auf molekularer Ebene gesucht werden.

6. DIFFERENTIALDIAGNOSE

Die Diagnose des WAS stützt sich im wesentlichen auf die bekannte Symptomentrias, daneben aber auch auf den Erbmodus und die charakteristischen Laborbefunde. Da eine kongenitale Thrombopenie normalerweise nicht mit einer Hautkrankheit oder Resistenzminderung verbunden ist, und ein zufälliges Zusammentreffen der drei WAS-Symptome sehr selten sein dürfte, erübrigt sich für das vollausgeprägte Krankheitsbild eine Differentialdiagnose.

Andererseits gehört es zu den Eigentümlichkeiten des WAS, daß die Symptome - abgesehen von der Thrombopenie, die das konstanteste Merkmal darstellt - einer außerordentlichen Variationsbreite unterliegen. So können die Hautmanifestationen und die verminderte Infektionsresistenz zumindest zeitweise ganz in den Hintergrund treten. Auch bestimmte Laborwerte, wie z.B. die Immunglobulinkonzentrationen, können große Schwankungen aufweisen. Da in solchen Fällen eine eindeutige Diagnose auch nach einer längeren Beobachtung schwierig sein kann, müssen die einzelnen Symptome von anderen, ähnlichen Krankheiten abgegrenzt werden.

6.1 Thrombopenie

Die Klassifikationen der Thrombopenie mußten in den letzten Jahren aufgrund der zunehmenden Berichte vor allem im Bereich der hereditären Formen ständig erweitert werden. Eine neue und ausführliche Klassifikation, nach der wir uns im folgenden richten werden, legte Wintrobe (176) vor. Danach kann die Thrombopenie X-chromosomal rezessiv, autosomal rezessiv oder autosomal dominant vererbt werden.

Kann bei einem vermutlichen WAS-Patienten ein X-chromosomal

rezessiver Erbgang nachgewiesen werden, dann müssen differentialdiagnostisch die isolierte X-chromosomal rezessive Thrombopenie und die Thrombopenie mit erhöhtem Ig A und Nierenbeteiligung ausgeschlossen werden. Dies kann, was das letztgenannte Krankheitsbild anbelangt, nur durch das klinische Bild und eine eventuelle Nierenbiopsie geschehen. Eine Nierenbeteiligung ist beim WAS selten. Ein Vergleich der Thrombopenien hinsichtlich Thrombozytenstruktur und -funktion kann aufgrund der wenigen, bis jetzt vorliegenden Fakten noch nicht angestellt werden.

Die Differenzierung zwischen WAS und X-chromosomal rezessiver Thrombopenie erfolgt vor allem durch die unterschiedliche Plättchenmorphologie und -funktion (s. Tab. 14, S. 122).

Fehlt bei einem Patienten die positive Familienanamnese, dann müssen außer dem WAS alle anderen, chronischen Formen der Thrombopenie in Betracht gezogen werden. Am schwierigsten dürfte die Unterscheidung von der idiopathischen thrombozytopenischen Purpura (ITP) sein. Bei dieser sind aber im Unterschied zum WAS in einigen Fällen Thrombozyten-Ak und Riesenplättchen vorhanden. Sonst sind keine zuverlässigen, differentialdiagnostischen Kriterien bekannt. Dabei ist in der Praxis gerade die Differenzierung zwischen diesen beiden Krankheitsbildern von grundlegender Bedeutung. Denn während eine Splenektomie bei der ITP gute Erfolge verspricht, erhöht sie beim WAS die Infektionsanfälligkeit, was meist in kurzer Zeit den Tod des Patienten zur Folge hat.

In Tabelle 14, Seite 122 sind die wichtigsten Daten zur Differentialdiagnose der Thrombopenie und -pathie des WAS zusammengefaßt.

6.2 Immundefizienz

Der Immundefekt des WAS erstreckt sich auf das humorale und das zelluläre Immunsystem. Die Klassifikation der primären Immundefizienzen von Cooper et al. (39) stützt sich auf die Unterscheidung nach B- und T-Zelldefekten und den Erbmodus. Danach werden außer dem WAS die Brutonsche Agammaglobulinämie, die Immundefizienz mit Ig M-Vermehrung und eine Form der schweren, kombinierten Immundefizienz X-chromosomal rezessiv vererbt. Als Kriterien zur Unterscheidung zwischen diesen Krankheiten können die Ig-Spiegel, die Zahl der B- und T-Zellen, der Plasmazellen und der zirkulierenden Lymphozyten, sowie die spezifischen Funktionsteste der beiden Immunsysteme herangezogen werden (s. Tab. 15, S. 123).

Bei unsicherem Erbmodus kommen als Ursache für die erhöhte Infektionsanfälligkeit alle primären Immundefizienzen in Frage. Dieses umfangreiche Gebiet soll aber im Rahmen dieser Arbeit nicht abgehandelt werden. In diesem Punkt muß auf die Übersichten der Literatur verwiesen werden (z. B. 5a, 62, 141).

6.3 Ekzem

Das Ekzem beim WAS kann morphologisch nicht vom atopischen Ekzem abgegrenzt werden. Der einzige Unterschied zwischen den beiden besteht darin, daß sich das Ekzem beim WAS meist schon in den ersten drei Lebensmonaten manifestiert, während das konstitutionelle Säuglingsekzem in der Regel erst im zweiten Trimenon auftritt. Als zusätzliche, diagnostische Hilfe können die beim WAS häufig beobachteten Blutungen in die Hautläsionen, oder deren Superinfektion dienen.

	WAS	X-chromosomal rezessive TP	Thrombozytopathische Thrombopenie	Morbus von Willebrand	ITP
Erbmodus	X-chromosomal rezessiv	X-chromosomal rezessiv	autosomal dominant	autosomal dominant	keiner
Plättchenmorphologie lichtmikroskop. elektronenmikr.	klein Granula und Mitochondrien	normal normal	groß abnorme Granula	normal	groß geringes Granulomer
Plättchenfunktion Adhäsivität Koagulation	reduziert normale oder verminderte PF 3-Freisetzung	normal normale Thrombin-Bildung	reduziert abnorme PF 3-Freisetzung, Prothrombinkonsumption, Thrombin-Bildung	reduziert abnorme PF 3-Freisetzung	verminderte PF 3-Aktivität
Aggregation	vermindert mit ADP und Kollagen	normal mit ADP und Kollagen	normal mit ADP, fehlend mit Kollagen	normal	vermindert
Retraktion P. Überlebenszeit	vermindert verkürzt	normal normal	gering vermindert normal bis gering verkürzt	verkürzt	vermindert verkürzt
Blutungszeit	verlängert	verlängert	verlängert	verlängert	verlängert
Gerinnungsfaktoren	normal	normal	normal	F.VIII ↓	normal
Megakaryozytenzahl	normal	normal bis vermindert	normal		vermehrt

Tab. 14: Die wichtigsten Daten zur Differentialdiagnose der Thrombopenie und Thrombopathie des WAS

	Humorale Immunität				Zelluläre Imm.		Komplikationen	Bemerkung
	E-Zellen	Ig	Plasmaz.	Ak-Bildung	Lym.	T-Z.		
WAS	normal	IgG n-↑ IgA ↑ IgM ↑	normal	↓ gegen Polysaccharide	↑	↓	lymphoretikuläre Malignome, autoimmun-hämolytische Anämien	
Lebende-globulinnämie (Bruton)	fehlen	alle Klassen extrem ↓ oder fehlend	fehlen	fehlend oder extrem ↓ gegen alle Antigene	↑	n	Polyarthrit., Dermatomyositis, Malignome	gelegentlich Ekzem
Schwere kombinierte Immundefizienz	fehlen	alle stark ↓ oder fehlend	fehlen	fehlend oder extrem ↓ gegen alle Antigene	↑↑	♂	GVHR nach Bluttransfusionen und Knochenmarkstransplantationen	Kinder sterben meist in den ersten beiden Lebensjahren
Immundefizienz mit Hyper IgM	nur IgM-tragende B-Zellen	IgG ↓ IgA ↓ IgM ↑	fehlen, bis auf Zellen, die IgM enthalten	vermindert	n	n	häufig autoimmune Erkrankungen, B-Zell-Lymphom des Verdauungstrakts	oft mit kongenitalen Röteln verbunden

Tab. 11: Die wichtigsten Daten zur Differentialdiagnose des Immundefekts des WAS

Plasmazellen, Lym.=Lymphozyten, T-Z. T-Zellen, n normal, ♂ keine

7. Z U S A M M E N F A S S U N G

Eine Zusammenstellung von 156 bisher publizierten WAS-Fällen wird gemeinsam mit 20 weiteren Fällen aus der Münchner Universitäts-Kinderklinik und Westdeutschland ausgewertet. Besondere Betonung finden Immunologie, Hämatologie, Therapie, Genetik und Klinik des Krankheitsbildes. Daneben werden auch Pathologie, Prognose, Differentialdiagnose und die immer noch ungeklärte Pathogenese diskutiert.

Das klinische Bild wird von der charakteristischen Symptomtrias beherrscht, die sich aus thrombozytopenischen Blutungen, Resistenzlosigkeit gegen Infektionen und Ekzem zusammensetzt. Daneben werden häufig allergische Reaktionen beobachtet. Das vermehrte Auftreten von Paraproteinämien und autoimmunhämolytischen Anämien, sowie die erhöhte Inzidenzrate für lymphoretikuläre Malignome sind ebenfalls kennzeichnend für die gestörten immunologischen Überwachungsfunktionen bei diesem Krankheitsbild.

Der Immundefekt betrifft die humorale und zelluläre Immunität. Das charakteristische Ig-Muster lautet: Ig G n, Ig A ↑, Ig M ↓, Ig E ↑. Die Anzahl der B-Zellen im peripheren Blut ist normal. Isohämagglutinine, natürliche Ak und andere Ak der Ig M-Fraktion fehlen oder sind stark erniedrigt. Die Ak-Bildung ist vor allem gegen Polysaccharid-Ag stark vermindert. Hautreaktionen vom Spättyp und Kontaktsensibilität auf DNCB fehlen oder sind stark vermindert. Hauttransplantate werden verzögert abgestoßen. Die in vitro-Reaktionen der zellulären Immunität verlaufen in der Regel gegenüber unspezifischen Antigenen normal, gegenüber spezifischen Antigenen sind sie vor allem mit zunehmendem Lebensalter stark reduziert. Die Zahl der T-Zellen im peripheren Blut ist vermindert.

Im Blutbild tritt außer der chronischen Thrombopenie eine fast konstante Eosinophilie und Lymphopenie, gelegentlich auch eine Neutropenie auf. Die Thrombozyten zeigen morphologische und funktionelle Abweichungen von der Norm. Die Thrombopenie beruht auf einem korpuskulären Defekt, der zum beschleunigten Abbau der Blutplättchen führt. Als Ursache der Thrombopathie wird eine Störung im thrombozytären Energiestoffwechsel angesehen.

Eine neue Therapiemöglichkeit liegt in der Behandlung mit Transferfaktor. Da mit dieser Substanz schon in etwa 60% der WAS-Fälle gute Resultate erzielt werden konnten, wird diese Therapieform in Zukunft wahrscheinlich noch mehr in den Vordergrund treten. Die langfristige, systemische Steroidtherapie zeigt unbefriedigende Erfolge und ist zudem mit großen Risiken belastet. Der Wert einer prophylaktischen Gammaglobulin-gabe ist umstritten. Die Splenektomie ist wegen der postoperativen Erhöhung der Infektionsanfälligkeit kontraindiziert. Durch eine Knochenmarktransplantation kann man eine entscheidende Besserung des WAS erreichen; diese Therapiemöglichkeit wird jedoch dadurch begrenzt, daß nicht immer HLA-identisches Spendergewebe zur Verfügung steht.

Das WAS wird X-chromosomal rezessiv vererbt. Dieser Erbmodus konnte bei einem Drittel der Fälle nachgewiesen werden. Bei einem weiteren Drittel lagen nur Erkrankungen von Brüdern vor, das restliche Drittel bestand aus sporadischen Fällen. Die Chromosomenanalyse zeigte keine pathologischen Veränderungen auf; Untersuchungen mit der Bandentechnik fehlen noch. Zuverlässige Heterozygotenteste gibt es bis jetzt noch nicht, so daß sich die genetische Familienberatung im wesentlichen auf eine exakte Stammbaumanalyse stützen muß. Außerdem bestehen erste Ansatzpunkte für eine Weiterentwicklung der pränatalen Diagnostik des WAS, die zur Zeit nur die Geschlechtsbestimmung des Feten umfaßt.

9. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Alagille, D.: Le syndrome d'Alarich. In Actualités Pédiatriques, 5. série, p. 277. Edition Doin, Paris, 1963
2. Aldrich, R.A., Steinberg, A.G., Campbell, D.C.: Pedigree demonstrating a sex-linked recessive condition characterized by draining ears, eczematoid dermatitis and bloody diarrhea. Pediatrics 13:133, 1954
3. Altman, L.C., Snyderman, R., Blaese, R.M.: Abnormalities of chemotactic lymphokine synthesis and mononuclear leukocyte chemotaxis in Wiskott-Aldrich-Syndrome. J. clin. Invest. 54:486, 1974
4. Alvarez-Amaya, C., Dorantes, S., Toro, A.H., Cuellar, A.B.: Forma atenuada del síndrome de Wiskott-Aldrich y la trascendencia de su identificación en el pronóstico de la esplenectomía. Bol. méd. Hosp. infant. (Méx.) 26:633, 1969
5. Amiet, A.: Aldrich-Syndrom. Beobachtung zweier Fälle. Ann. paediat. (Basel) 201:315, 1963
- 5a. Amman, A.J., Hong, R.: Cellular Immunodeficiency Disorders. In Immunologic disorders in infants and children, p. 236 ff. Eds. Stiehm, E.R., Fulginiti, V.A., W.B. Saunders Company, Philadelphia/London/Toronto, 1973
6. Andersen, V., Thomsen, M., Cohn, J.: Immune deficiency in sex-linked hereditary thrombozytopenia. Acta path. microbiol. scand. 83:177, 1975
7. Ata, M., Fisher, O.D., Holman, C.A.: Inherited thrombozytopenia. Lancet I:119, 1965

8. August, C., Hathaway, W., Githens, J., Pearlman, D., McIntosh, K., Favara, B.: Improved platelet function following bone marrow transplantation in an infant with the Wiskott-Aldrich syndrome. *J. Pediatr.* 82:58, 1973
9. Ayoub, E.M., Dudding, B.A., Cooper, M.D.: Dichotomy of antibody response to group A streptococcal antigens in Wiskott-Aldrich syndrome. *J. lab. clin. med.* 72:971, 1968
10. Bach, F.H., Albertini, R.J., Anderson, J.L., Joo, P., Bortin, M.M.: Bone marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Lancet* II:1364, 1968
11. Bach, F.H.: persönliche Mitteilung, 1976
12. Baker, D.H., Parmer, E.A., Wolff, J.A.: Roentgen manifestation of the Aldrich syndrome. *Am. J. Roentgenol.* 88:458, 1962
13. Baldini, M.G.: Nature of the platelet defect in the Wiskott-Aldrich syndrome. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 201:437, 1972
14. Ballow, M., Dupont, B., Good, R.A.: Autoimmune hemolytic anemia in Wiskott-Aldrich syndrome during treatment with transfer factor. *J. Pediatr.* 83:772, 1973
15. Barandun, S., Cottier, H., Riva, G.: Das Antikörpermangelsyndrom. Schwabe, Basel/Stuttgart, 1959
16. Barsky, S., Momtaz, A.H.: Wiskott-Aldrich syndrome. *Arch. dermat.* 96:730, 1967
17. Bartolozzi, G., Franchini, F.: Caratteristiche immunologiche del morbo di Aldrich. *Minerva ped.* 19:39, 1967
18. Belamiský, F.H., Henrich, N., Marquet, W., F. Schöberl, H.H.:

Adenosindesaminase-Mangel bei primären Immundefizienzen.
Klin.Wschr. 54:1109,1976

18. Berglund, G., Finnström, O., Johansson, S.G.O., Möller, K.L.:
Wiskott-Aldrich syndrome. A study of 6 cases with deter-
mination of the immunoglobulins A, D, G, M and ND. Acta
paed.scand. 57:89, 1968
19. Bitar, J., Lightwood, R.: The Wiskott-Aldrich syndrome asso-
ciated with mucoviscidosis in the same patient. J.Pediatr.
71:123, 1967
20. Blaese, R.M., Brown, R.S., Strober, W., Waldmann, T.A.: The Wis-
kott-Aldrich syndrome. A disorder with a possible defect
in antigen processing or recognition. Lancet I:1056, 1968
21. Blaese, R.M., Strober, W., Waldmann, T.A.: Immunodeficiency in
the Wiskott-Aldrich syndrome. In Immunologic deficiency
diseases in man. Eds. D. Bergsma, R.A. Good. Birth Defects,
Original Article Series, Vol. XI:250, 1975
22. Blaese, R.M., Strober, W., Levy, A.L., Waldmann, T.A.: Hypercata-
bolism of IgG, IgA, IgM, and albumin in the Wiskott-Aldrich
syndrome. A unique disorder of serum protein metabolism.
J.clin.Invest. 50:2331, 1971
23. Blaese, R.M., Rosenberg, E., Wunderlich, J.: Evidence of two
functionally distinct lymphocyte populations in man.
Adv.exp.med.biol. 29:315, 1973
24. Blaese, R.M., Oppenheim, J.J., Seeger, R.C., Waldmann, T.A.:
Lymphocyte-macrophage interaction in antigen induced in
vitro lymphocyte transformation in patients with the
Wiskott-Aldrich syndrome and other diseases with anergy.
Cell.Immun. 4:228, 1972

25. Blecher, T.E., Soothill, J.F., Voyce, M.A., Walkers, W.H.C.: Antibody deficiency syndrome - a case with normal immunoglobulin levels. Clin.exp.Immunol. 3:47, 1968
26. Bognár, I., Siegler, J., Miltényi, M.: Wiskott-Aldrich syndrome. Orv.Hetil. 108:890, 1967
27. Brand, M.M., Marinkovich, V.A.: Primary malignant reticulosis of the brain in Wiskott-Aldrich syndrome. Arch.Dis.Childh. 44:536, 1969
28. Brubaker, C., Hammond, D.: Familial sex-linked thrombocytopenia - response to splenectomy. Clin.Res. 7:57, 1959
29. Bruce, R.M., Blaese, R.M.: Monoclonal gammopathy in the Wiskott-Aldrich syndrome. J.Pediatr. 85:204, 1974
30. Buckley, R.H., Dees, S.C.: Correlation of milk precipitins with IgA deficiency. N.Engl.J.Med. 281:465, 1969
31. Buneta, D., Raic, F., Bunarevic, A., Juricic, D.: Klinika i patologija imunološke insuficijencije s trombocitopenijom i ekcemom (Syndroma Wiskott-Aldrich). Lij.vjes. 94:131, 1972
32. Canales, L., Mauer, A.M.: Sex-linked hereditary thrombocytopenia as a variant of Wiskott-Aldrich syndrome. N.Engl. J.Med. 277:899, 1967
33. Cassimos, C., Anastasea-Vlahou, C., Kattamis, C., Kanavakis, E.: Aldrich's syndrome (thrombocytopenia, eczema, and recurrent infections). Am.J.Dis.Chil. 100:914, 1960
34. Chaptal, J., Royer, P., Jean, R., Alagille, D., Bonnet, H., Lagarde, E., Robinet, M., Rieu, D.: Syndrome de Wiskott-Aldrich avec survie prolongée (9 ans). Arch.franç.péd. 23:907, 1966

35. Chrzanowski, B., Gniot, E.: Zespół Wiskotta-Aldricha u 11-miesięcznego niemowlęcia. *Ped. Polska* 41:349, 1966
36. Coleman, A., Leikin, S., Guin, G.H.: Aldrich's syndrome. *Clin. Proc. Child. Hosp. (Wash.)* 17:22, 1961
37. Cooper, M.D., Chase, P., St. Geme, J.W., Krivit, W., Good, R.A.: Wiskott-Aldrich syndrome - a model of impaired defense mechanism. *J. lab. clin. med.* 64:849, 1964
38. Cooper, M.D., Chase, P., Lowman, J.T., Krivit, W., Good, R.A.: Wiskott-Aldrich syndrome. An immunologic deficiency disease involving the afferent limb of immunity. *Am. J. Med.* 44:499, 1968
39. Cooper, M.D., Faulk, W.P., Fudenberg, H.H., Good, R.A., Hitzig, W., Kunkel, H., Rosen, F.S., Seligmann, M., Soothill, J., Wedgwood, R.J.: Classification of primary immunodeficiencies. *N. Engl. J. Med.* 288:966, 1973
40. Cooper, M.D., Lawton, A.R.: Circulating B-cells in patients with immunodeficiency. *Am. J. Path.* 69:513, 1972
41. Clinicopathological Conference. A case of recurrent Kaposi's varicelliform eruption. *Brit. med. J.* I:315, 1962
42. Clinicopathological Conference. Rademacher's disease. Diminished immunity of an unusual form complicated by lymphadenopathy. *Am. J. Med.* 32:80, 1962
43. Cummins, L., Searer, W., Levenson, S., Geppert, L.: Aldrich syndrome in twins. *Am. J. Dis. Child.* 98:579, 1959
44. Dalloz, J.C., Castaing, N., Nezelof, C., Seligmann, M.: Para-protéïnémie transitoire de type gamma. Observation chez

un nourrisson atteint du syndrome d'Aldrich. Presse méd.
73:1541, 1965

45. Danon, F., Seligmann, M.: Serum monoclonal immunoglobulins in childhood. Arch. Dis. Childh. 48:207, 1973
46. De Graciansky, P., Schaison, G.: Le syndrome d'Aldrich. Ann. Derm. Syphil. 94:255, 1967
47. De Graciansky, P., Guislaine, J.: Manifestations dermatologiques des hypo- et agammaglobulinémies. Bull. soc. franç. derm. syphil. 77:654, 1970
- 48a. Diamond, L.K.: Splenectomy in childhood and the hazard of overwhelming infection. Pediatrics 43:886, 1969
- 48b. Eraklis, A.J., Kevy, S.V., Diamond, L.K., Gross, R.E.: Hazard of overwhelming infection after splenectomy in childhood. N. Engl. J. Med. 276:1225, 1967
49. Diaz-Buxo, J.A., Hermans, P.E., Ritts, R.E.: Wiskott-Aldrich syndrome in an adult. Mayo Clin. Proc. 49:455, 1974
- 49a. Doose, H.: Erkrankungen des Nervensystems. In Kinderheilkunde. Ed. G.-A. Harnack, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York, 1977, 4. Auflage, S. 331
50. Dorantes-Mesa, S.: Observaciones sobre el diagnostico de las enfermedades hemorragicas hereditarias. Gac. Med. Mex. 98:1543, 1968
51. Douglas, S.D., Fudenberg, H.H.: Graft versus host reaction in Wiskott-Aldrich syndrome: antemortem diagnosis of human GVHR in an immunologic deficiency disease. Vox. sang. 16:172, 1966

52. Douglas, S.D., Goldberg, S.L.: Monocyte receptors for immunoglobulin and complement in immunologic deficiency diseases. *Vox sang.* 23:214, 1972
53. Doyle, C.T., Tempany, E., O'Donohoe, N.V.: Wiskott-Aldrich syndrome. *J. Irish Med. Ass.* 62:104, 1969
54. Dufier, J.L., Blanck, M.F., Renard, G., Polliot, L.: Syndrome de Wiskott-Aldrich et herpes cornéen récidivant. *Ann. d'Oculist.* 208:689, 1975
55. Dupont, B., Ballow, M., Hansen, J.A., Quick, C., Yunis, E.J.: Effect of transfer factor therapy on mixed lymphocyte culture reactivity. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 71:867, 1974
- 55a. Editorial: Antenatal diagnosis of the haemoglobinopathies. *Lancet* I:289, 1977
56. Edson, J.R., Krivit, W., White, J.G.: Kaolin partial thromboplastin time: high levels of procoagulants producing short clotting times or masking deficiencies of other procoagulants or low concentrations of anticoagulants. *J. lab. clin. med.* 70:463, 1967
57. Eitzman, D.V., Smith, R.T.: Immunologic studies on a patient with Aldrich's syndrome. *South. med. J.* 53:1593, 1960
58. Ekstedt, R.D., Hayes, L.L.: Runt diseases induced by non-living bacterial antigens. *J. Immunol.* 98:110, 1967
59. Evans, D., Holzel, A.: Immune deficiency state in a girl with eczema and low serum IgM. Possible female variant of Wiskott-Aldrich syndrome. *Arch. Dis. Childh.* 45:527, 1970
60. Fassbinder, E.: Stammbaumuntersuchungen beim Wiskott-

Aldrich Syndrom. Dissertation, Universität Tübingen, 1966

61. Flekova, M.: Das Wiskott-Aldrich-Syndrom. Mschr. Kinderheilk. 112:299, 1964
- 61a. Fontan, G., Garcia Rodriguez, M.C., Lorente, F., Ojeda, J.A.: Levamisole in Wiskott-Aldrich syndrome. Lancet II:1247, 1976
62. Gatti, R.A., Good, R.A.: The immunologic deficiency diseases. Med. Clin. North Am. 54:281, 1970
63. Gelzer, J., Gasser, C.: Wiskott-Aldrich-Syndrom. Helv. paed. Acta 16:17, 1961
64. Gerety, R.J., Poplack, D.G., Hoofnagle, J.H., Blaese, R.M., Holland, P.V., Barker, L.F.: Hepatitis B virus infection in the Wiskott-Aldrich syndrome. J. Pediatr. 88:561, 1976
- 64a. Gershwin, M.E., Blaese, R.M., Steinberg, A.D., Wistar, R., Strober, W.: Antibodies to nucleic acids in congenital immune deficiency states. J. Pediatr. 89:377, 1976
65. Gewurz, H., Pickering, R.J., Good, R.A.: Complement and complement component activities in diseases associated with repeated infections and malignancy. Int. Arch. Allergy 33:368, 1968
66. Goldmann, A.S., Anderson, D.W., Sellers, W.A., Saperstein, S., Kniker, W.T., Halpern, S.R.: Milk allergy. I. Oral challenge with milk and isolated milk proteins in allergic children. Pediatrics 32:425, 1963
67. Gordon, R.R.: Aldrich's syndrome: familial thrombocytopenia, eczema, and infection. Arch. Dis. Childh. 35:259, 1960

68. Gotoff, S.P.: Lymphocytes in congenital immunological deficiency diseases. Clin. exp. Immunol. 3:843, 1968
69. Grey, H.M., Rabellino, H., Pirofsky, B.: Immunoglobulins on the surface of lymphocytes. IV. Distribution in hypogammaglobulinemia, cellular immune deficiency, and chronic lymphatic leukemia. J. clin. Invest. 50:2368, 1971
70. Griscelli, C., Phan-Huu-Trung, Herzog, C., Mozziconacci, P.: Le syndrome de Wiskott-Aldrich. Données récentes à propos de quatre observations. Nouv. Rev. franç. Hematol. 13:554, 1973
71. Griscelli, C., Revillard, J.P., Betuel, H., Herzog, C., Touraine, J.L.: Transfer factor therapy in immunodeficiencies. Rev. eur. étud. clin. biol. 18:220, 1973
72. Grøttum, K.A., Hovig, T., Holmsen, H., Abrahamsen, A.F., Jeremic, M., Seip, M.: Wiskott-Aldrich syndrome - qualitative platelet defects and short platelet survival. Brit. J. Haem. 17:373, 1969
73. Gualdoni, C.: Un caso di morbo di Aldrich. Min. Nipiol. 10:200, 1962
74. Gupta, M.C., Agarwal, V.K., Mittal, A., Rajvanshi, V.S.: Wiskott-Aldrich syndrome (A case report). J. Ass. Physicians India 12:531, 1964
75. Hadden, J.W., Holmes-Gray, B., Good, R.A.: Platelet abnormality in Wiskott-Aldrich syndrome. N. Engl. J. Med. 283:876, 1970
76. Harzheim, J., Stechele, U., Künzer, W.: Zur Frage der disymptomatischen Form des Wiskott-Aldrich-Syndroms. Dtsch. med. Wschr. 90:2047, 1965
77. Hastrup, J., Grahl-Madsen, R.: Wiskott-Aldrich's syndrome.

Thrombocytopenia,eczema and recurrent infection.Dan.med.
Bull. 12:99,1965

78. Hayakawa,H.:In vitro transformation of human peripheral
blood lymphocytes.Jap.J.med.sci.biol. 24:192,1971
79. Heidelberger,K.P.,LeGolvan,D.P.:Wiskott-Aldrich syndrome
and cerebral neoplasia:report of a case with localized
reticulum cell sarcoma.Cancer 33:280,1974
80. Heiner,D.C.,Sears,J.W.,Kniker,W.T.:Multiple precipitins
to cow's milk in chronic respiratory disease.Am.J.Dis.
Child. 103:40,1962
81. Heyn,R.M.,Tubergen,D.G.,Althouse,N.T.,Arbor,A.:Lympho-
cyte size distribution.Determination in normal children
and adults and in patients with immunodeficiency states.
Am.J.Dis.Child. 125:789,1973
82. Hitzig,W.H.,Fontanellaz,H.P.,Müntener,U.,Paul,S.,Spitler,
L.E.,Fudenberg,H.H.:Transfer factor.Immunologische Grund-
lagen und therapeutische Erfahrungen.Schweiz.med.Wschr.
102:1237,1972
83. Hitzig,W.H.:Der Transfer-Faktor und seine therapeutische
Bedeutung.Blut 27:145,1973
84. Hitzig,W.H.,Grob,P.J.:Therapeutic uses of transfer fac-
tor.Prog.clin.Immunol. 2:69,1974
85. Holt,L.E.:Conference on infantile eczema.Immunologic res-
ponses in infantile eczema.J.Pediatr. 66:224,1965
86. Houstek,J.,Hrodek,O.,Radl,J.,Libanska,J.:Změny sérových
bílkovin a jemné morfologie destiček u Wiskottova-Al-

- drichova syndroma.Cas.Lék.Čes. 105:1047,1966
- 86a. Howley, P.M., Khoury, G., Byrne, J.C., Takemoto, K.K., Martin, M.A.: Physical map of the BK virus genome. J.Urol. 16:959, 1975
87. Huber, J.: Experience with various immunologic deficiencies in Holland. In Immunologic deficiency diseases in man. Eds. D. Bergsma, R.A. Good. Birth Defects, Original Article Series, Vol. IV:58, 1968
88. Huber, H., Fudenberg, H.H.: Die immunologische Funktion von Monocyten und Makrophagen. Klin. Wschr. 47:1061, 1969
89. Huntley, C.C., Dees, S.C.: Eczema associated with thrombocytopenic purpura and purulent otitis media. Report of five fatal cases. Pediatrics 19:351, 1957
90. Huntley, C.C., Robbins, J.B., Lyster, A.D., Buckley, R.H.: Characterization of precipitating antibodies to ruminant serum and milk proteins in humans with selective IgA deficiency. N. Engl. J. Med. 284:7, 1971
91. Huntley, C.C.: Infection following splenectomy in infants and children. Am. J. Dis. Child. 95:477, 1958
92. Huntley, C.C., Costas, M.C.: Eosinophilia and agammaglobulinemia. Pediatrics 36:425, 1965
93. Hunter, A., Feinstein, A., Coombs, R.R.A.: Immunoglobulin class of antibodies to cow's milk casein in infant sera and evidence for low molecular weight IgM antibodies. Immunology 15:381, 1968
94. Johnson, G.M., Burke, E.C., Burgert, E.O.: Wiskott-Aldrich syndrome: report of an additional case. Mayo Clin. Proc.

39:200, 1964

95. Jørgensen, H.P.: Nonfatal Wiskott-Aldrich syndrome in a 15-year-old boy. Arch. derm. 106:541, 1972
96. Kalus, M., Holub, J.: Aldrich-Wiskott syndrome with thrombocytophagy and lipopigment in the reticuloendothelial system. Folia haemat. 86:164, 1966
97. Kastrup, K.W.: Wiskott-Aldrich syndromet. Ugeskr. Laeg. 127:765, 1965
98. Keiser, H.D., Kushner, I.: Blasts in Wiskott-Aldrich syndrome. Lancet II:836, 1967
99. Kersey, J.H., Spector, B.D., Good, R.A.: Primary immunodeficiency diseases and cancer: the immuno-deficiency-cancer registry. Int. J. Cancer 12:333, 1973
- 99a. Khan, A., Sellars, W.A., Goble, P., Thomek, D.: Transfer factor, thymosin, and E-rosettes. N. Engl. J. Med. 292:868, 1975
100. Kildeberg, P.: The Aldrich syndrome. Report of a case and discussion of pathogenesis. Pediatrics 27:362, 1961
101. Kildeberg, P.: A case of Aldrich's syndrome. Acta paed. scand. 52, Suppl. 140:120, 1961
102. Kim, B.K., Kuramoto, A., Steiner, M., Baldini, M.G.: Platelet glycolysis in the Wiskott-Aldrich syndrome. Blood 34:542, 1969
103. Krivit, W., Good, R.A.: Aldrich's syndrome (Thrombocytopenia, eczema, and infection in infants). Am. J. Dis. Child. 97:147, 1961

104. Krivit, W., Yunis, E., White, J.G.: Platelet survival studies in Aldrich syndrome. *Pediatrics* 37:339, 1966
105. Koch, F.: Konstitutionelle Abwehrschwächen unter besonderer Berücksichtigung des ersten Lebensjahres. *Med. Welt* 40:2055, 1961
106. Kuramoto, A., Steiner, M., Baldini, M.G.: Lack of platelet response to stimulation in the Wiskott-Aldrich syndrome. *N. Engl. J. Med.* 282:475, 1970
107. Lanzkowsky, P., Levy, S.: The triad of thrombocytopenia, eczema and infection. *South Afr. med. J.* 39:280, 1965
108. Lechner, K., Stockinger, L., Graf, J.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Thrombozyten von Patienten mit Thrombopathien. *Thromb. Diath. Haemorrh., Suppl. Thrombozytäre Gerinnungsstörungen*, S. 175, 1967
109. Levin, A.S., Spitler, L.E., Stites, D.P., Fudenberg, H.H.: Wiskott-Aldrich syndrome, a genetically determined cellular immunologic deficiency: clinical and laboratory responses to therapy with transfer factor. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 67:821, 1970
110. Linikow, T., Tolarski, S.: Wiskott-Aldrich syndrome: Thrombocytopenie, Ekzem sowie Neigung zu Infektionen. *Arch. Kinderheilk.* 166:164, 1962
111. Lobitz, W.C., Honeyman, J.F., Winkler, N.W.: Suppressed cell-mediated immunity in two adults with atopic dermatitis. *Brit. J. Derm.* 86:317, 1972
112. Mandl, M.A.J., Watson, J.I., Rose, B.: The Wiskott-Aldrich syndrome. Immunopathologic mechanisms and a long-term survival.

Ann.int.med. 68:1050,1968

113. Marchal, G., Bilski-Pasquier, G., Bonnet-Gajdos, M., Samama, M.: Le syndrome d'Aldrich (purpura thrombopénique familiale, eczéma, infections récidivantes). Presse méd. 71: 2621, 1963
114. Marinkovich, V.A.: The in vitro response of peripheral blood lymphocytes from patients with Wiskott-Aldrich syndrome. Clin. Allergy 2:69, 1972
115. Marshall, W.C., Cope, W.A., Soothill, J.F., Dudgeon, J.A.: In vitro lymphocyte response in some immunity deficiency diseases and in intrauterine virus infections. Proc. roy. Soc. Med. 63:351, 1970
116. Mauer, A.M.: X-linked recessive disorders: chronic granulomatous disease and Wiskott-Aldrich syndrome. J. invest. Derm. 60:522, 1973
117. Mc Enery, G., Nash, F.W.: Wiskott-Aldrich syndrome associated with idiopathic infantile cortical hyperostosis (Caffey's disease). Arch. Dis. Childh. 48:818, 1973
118. Midulla, M.: Porpora trombocitopenica associata ad eczema ed infezioni in tre bambini di sesso maschile appartenenti ad una stessa famiglia (sindrome di Aldrich). Arch. Ital. Pediatr. 30:264, 1963
119. Mills, S.D., Winkelmann, R.K.: Eczema, thrombocytopenic purpura, and recurring infections. A familial disorder with report of four families. Arch. dermat. 79:466, 1959
120. Morell, A., Skvaril, F., Radl, J., Dooren, L.J., Barandun, S.: IgG-subclass abnormalities in primary immunodeficiency

- diseases. In Immunologic deficiency diseases in man. Eds. D. Bergsma, R. A. Good. Birth Defects, Original Article Series, Vol. XI: 108, 1977
121. Moynahan, E. J.: Wiskott-Aldrich syndrome. (Eczema, recurrent bleeding and recurrent upper respiratory infections). Proc. roy. Soc. Med. 55:232, 1962
 122. Murphy, S., Oski, F. A., Naiman, J. L., Lusch, C. J., Goldberg, S., Gardner, F. H.: Platelet size and kinetics in hereditary and acquired thrombocytopenia. N. Engl. J. Med. 286:499, 1972
 123. Musumeci, S., D'Agata, A., Di Gregorio, L.: La sopravvivenza delle piastrine e del fibrinogeno in un caso di Wiskott-Aldrich. Pediatria (Napoli) 81:490, 1973
 124. Nathan, D. G., Oski, F. A.: Hematology of Infancy and Childhood. W. B. Saunders Company. Philadelphia/London/Toronto, 1974
 125. Niordson, A. M., Schmidt, H.: Aldrich's syndrome. A report of two cases. Arch. dermat. 88:181, 1963
 126. Oppenheim, J. J., Blaese, R. M., Waldmann, T. A.: Defective lymphocyte transformation and delayed hypersensitivity in Wiskott-Aldrich syndrome. J. Immunol. 104:835, 1970
 127. Oppenheim, J. J., Blaese, R. M., Horton, J. E., Thor, D. E., Granger, G. A.: Production of macrophage migration inhibitory factor and lymphotoxin by leukocytes from normal and Wiskott-Aldrich patients. Cell. Immunol. 8:62, 1973
 128. Østergaard, P. A.: A girl with recurrent infections, low IgM and an abnormal chromosome number 1. Acta paed. scand. 62:211, 1973

129. Palmgren, B., Lindberg, T.: Immunological studies in Wiskott-Aldrich syndrome. Acta paed. Suppl. 146:116, 1963
130. Pearson, H.A., Shulman, R., Oski, F.A., Eitzman, D.V.: Platelet survival in Wiskott-Aldrich syndrome. J. Pediatr. 68:754, 1966
- 130a. Perry, G.S. et al.: persönliche Mitteilung, 1977
131. Peterson, R.D.A., Good, R.A.: Antibodies to cow's milk proteins - their presence and significance. Pediatrics 31: 209, 1963
132. Pierson, M., Lascombes, G., Manciaux, M.: Syndrome d'Aldrich. Sem. hôp. Paris 36:2630, 1960
133. Podos, S.M., Einaugler, R.B., Albert, D.M., Blaese, R.M.: Ophthalmic manifestations of the Wiskott-Aldrich syndrome. Arch. Ophthalmol. 82:322, 1969
134. Preudhomme, J.L., Griscelli, C., Seligmann, M.: Immunoglobulins on the surface of lymphocytes in fifty patients with primary immunodeficiency diseases. Clin. Immunol. Immunopathol. 1:241, 1973
135. Rachelefsky, G.S., Mc Connachie, P.R., Ammann, A.J., Terasaki, P.I., Stiehm, E.R.: Antibody-dependent lymphocyte killer function in human immunodeficiency diseases. Clin. exp. Immunol. 19:1, 1975
136. Radl, J., Maciust, J., Hübner, J., Hübner, J.: Bizarre clinical and unusual dysgammaglobulinemia in a case of Wiskott-Aldrich syndrome. An immunochemical study. Arch. Dis. Childh. 42:608, 1967
- 136a. Radl, J., Dooren, L.J., Morell, A., Skvaril, F., Vossen, J.M.J.J.,

- Uittenbogaart, C.H.: Immunoglobulins and transient paraproteins in sera of patients with the Wiskott-Aldrich syndrome: a follow up study. Clin. exp. Immunol. 25:256, 1976
137. Ravin, M.B.: Anesthetic management of Wiskott-Aldrich syndrome. Anesthesiology 27:199, 1966
138. Rhodes, K., Markham, R.L., Maxwell, P.M., Monk-Jones, M.E.: Immunoglobulins and the X-chromosome. Brit. med. J. 3:439, 1969
139. Rivera, A.M., Biehusen, F.C.: Aldrich's syndrome. Report of a case with subperiosteal hemorrhage. J. Pediatr. 57:86, 1960
140. Root, A.W., Speicher, C.E.: The triad of thrombocytopenia, eczema, and recurrent infections (Wiskott-Aldrich syndrome) associated with milk antibodies, giant-cell pneumonia, and cytomegalic inclusion disease. Pediatrics 31:444, 1963
141. Rosen, F.S.: Primary Immunodeficiency. Ped. Clin. North Am. 21:533, 1974
142. Sansone, G.: Porpora trombopenica del lattante associata a malformazioni multiple ed a spiccata suscettibilità alle infezioni. Minerva ped. 10:677, 1958
143. Sellars, W.A., South, M.A.: Wiskott-Aldrich syndrome with 18-year survival. Treatment with transfer factor. Am. J. Dis. Child. 129:622, 1975
144. Shabalov, N.P., Rokhlenko, E., Kazban, N.: Sindrom Viskotta-Oldricha. Pediatrija 53:78, 1974
145. Pediatrija 47:76, 1968 (russischer Originaltext)

146. Sherwood, G., Blaese, R.M.: PHA-induced cytotoxic effector lymphocyte function in patients with the Wiskott-Aldrich syndrome (WAS). Clin. exp. Immunol. 13:515, 1973
147. Spector, B.D.: persönliche Mitteilung, 1977
- 148a. Spitler, L.E., Levin, A.S., Stites, D.P., Fudenberg, H.H., Pirofsky, B., August, C.S., Stiehm, E.R., Hitzig, W.H., Gatti, R.A.: The Wiskott-Aldrich syndrome. Results of transfer factor therapy. J. clin. Invest. 51:3216, 1972
- 148b. Spitler, L.E., Levin, A.S., Fudenberg, H.H.: Transfer factor II: results of therapy. In Immunologic deficiency diseases in man. Eds. D. Bergsma, R.A. Good. Birth Defects, Original Article Series, Vol. XI:449, 1975
- 148c. Spitler, L.E., Levin, A.S., Stites, D.P., Fudenberg, H.H., Huber, H.: The Wiskott-Aldrich syndrome. Immunologic studies in nine patients and selected family members. Cell. Immunol. 19:201, 1975
149. Spitler, L.E., Belohradsky, B.H. et al.: unveröffentlichte Ergebnisse
150. Srivastava, R.N.: Wiskott-Aldrich syndrome. Arch. Dis. Childh. 42:604, 1967
151. Schaar, F.E.: Familial idiopathic thrombocytopenic purpura. J. Pediatr. 62:546, 1963
152. Scher, R.K.: Wiskott-Aldrich syndrome. Cutis 12:566, 1973
153. Schubert, W.K., Fowler, R., Martin, L.W., West, C.D.: Homograft rejection in children with congenital immunologic defects: agammaglobulinemia and Aldrich syndrome.

Transplant.Bull. 26:125,1960

154. Schwenk, H.U., Gimpert, E., Plüss, H.J., Pilgrim, U., Hitzig, W.
H.: Lymphocyte markers for B- and T-cells in primary
immunodeficiency diseases. Klin. Wschr. 52:426, 1974
155. St. Geme, J.W., Prince, J.T., Burke, B.A., Good, R.A., Krivit, W.:
Impaired cellular resistance to Herpes simplex virus in
Wiskott-Aldrich syndrome. N. Engl. J. Med. 273:229, 1965
156. Stiehm, E.R., McIntosh, R.M.: Wiskott-Aldrich syndrome -
review and report of a large family. Clin. exp. Immunol.
2:179, 1967
157. Stiehm, E.R., Ammann, A.J., Barnett, E.V., Craddock, C.G., Fu-
denberg, H.H., Lawlor, G.J.: Diseases of cellular immunity.
Ann. int. med. 77:101, 1972
158. Stoelinga, G.B.A.: Die kongenitalen humoralen Immundefi-
zienzsyndrome. Päd. Pädol. 7:3, 1972
159. Takemoto, K.K., Rabson, A.S., Mullarkey, M.F., Blaese, R.M.,
Garon, C.F., Nelson, D.: Isolation of papovavirus from brain
tumor and urine of a patient with Wiskott-Aldrich syn-
drome. J. Nat. Canc. Inst. 53:1205, 1974
160. Ten Bensel, R.W., Stadlan, E.M., Krivit, W.: The development
of malignancy in the course of the Aldrich syndrome.
J. Pediatr. 68:761, 1966
161. Tymptner, K.D., Hager, K., Schweier, P.: Immunologische Unter-
suchungen beim Wiskott-Aldrich-Syndrom. Münch. med. Wschr.
110:517, 1968
162. Ungari, S., Aiuti, F., Iacovacci, G.: Immunologische Aspekte

- des Wiskott-Aldrich-Syndroms. *Helv. paed. Acta* 21:351, 1966
163. Van Creveld, S.: Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatrics Internaz.* 9:405, 1959
164. Van den Bosch, J., Drukker, J.: Het syndroom van Aldrich, een klinisch en genetisch onderzoek van enige Nederlandse families. *Maandschr. Kindergeneesk.* 32:359, 1964
165. Van Eys, J.: Thrombocytopenic disorders. In *Immunologic deficiency diseases in man*. Eds. D. Bergsma, R. A. Good. Birth Defects, Original Article Series, Vol. VIII:145, 1972
166. Vestermark, B., Vestermark, S.: Familial sex-linked thrombocytopenia. *Acta paed. scand.* 53:365, 1964
167. Villares, E. S., Esteban, M. M., De Carlos Campos, A. M.: Síndrome de Wiskott-Aldrich. Aportación de un caso. *Rev. esp. Ped.* 19:603, 1963
168. Volpato, S., De Ritis, L.: La sindrome di Wiskott-Aldrich. (Contributo clinico ed immunoelettroforetico di tre casi). *Acta paed. Latina* 21:31, 1968
169. Waldmann, T. A., Polmar, S. H., Balestra, S. T., Jost, M. C., Bruce, R. M., Terry, W. D.: Immunoglobulin E in immunologic deficiency diseases. II Serum IgE concentration of patients with acquired hypogammaglobulinemia, thymoma and hypogammaglobulinemia, myotonic dystrophy, intestinal lymphangiectasia and Wiskott-Aldrich syndrome. *J. Immunol.* 109:304, 1972
- 170a. Waldmann, T. A., Strober, W., Blaese, R. M.: Immunodeficiency disease and malignancy. Various immunologic deficiencies in man and the role of immune processes in the control

of malignant disease. Ann. int. med. 77:605, 1972

- 170b. Waldmann, T.A., Strober, W., Blaese, R.M., Terry, W.D.: Immunoglobulin metabolism in disease. In Immunologic deficiency diseases in man. Eds. D. Bergsma, R.A. Good. Birth Defects, Original Article Series, Vol. XI:87, 1975
171. Walzer, R.: Wiskott-Aldrich syndrome. Arch. dermatol. 99:372, 1969
172. Wara, D.W., Ammann, A.J.: Activation of T-cell rosettes in immunodeficient patients by thymosin. Ann. N.Y. Acad. Sci. 249:308, 1975
173. Weiden, P.L., Blaese, R.M.: Hereditary thrombocytopenia, relation to Wiskott-Aldrich syndrome with special reference to splenectomy. J. Pediatr. 80:226, 1972
174. Weintraub, H.D., Wilson, W.J.: Pneumocystis carinii pneumonia in Wiskott-Aldrich syndrome. Am. J. Dis. Child. 108:198, 1964
175. Wells, J.V., Bleumers, J.F., Fudenberg, H.H.: Immunobiology of human anti-IgM iso-antibodies. I Clinical and serological studies. Clin. Immunol. Immunopathol. 1:257, 1973
176. Wintrobe, M.M., Lee, G.R., Boggs, D.R., Bithell, T.C., Athens, J.W., Foerster, J.: Clinical Hematology. Lea & Febiger, Philadelphia, 1974
177. Wiskott, A.: Familiärer, angeborener Morbus Werlhofii? Mschr. Kinderheilk. 68:212, 1937
178. Wolff, J.A., Bertucio, M.: Sex-linked genetic syndrome in a Negro family manifested by thrombocytopenia, eczema, bloody diarrhea, recurrent infection, anemia and epistaxis. Am. J. Dis. Child. 95:74, 1957

179. Wolff, J. A.: Wiskott-Aldrich syndrome: clinical, immunologic, and pathologic observations. J. Pediatr. 70:221, 1967
180. Wybran, J., Levin, A. S., Spitler, L. E., Fudenberg, H. H.: Rosette-forming cells, immunologic deficiency diseases and transfer factor. N. Engl. J. Med. 288:710, 1973

Für die Überlassung des Themas und die Durchsicht
der Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. W. Marget
herzlich danken.

Besonderen Dank schulde ich auch Herrn Dr. B. H.
Belohradsky für freundliche Unterstützung und
wertvolle Ratschläge.

Lebenslauf

Name: Tischler, geb. Daxwanger

Vorname: Hedwig, Margarete

Adresse: Parkstr. 13, 8000 München 2

Geboren: 26. Januar 1952

Geburtsort: Versbach/Kreis Würzburg

Eltern: Daxwanger Alfred, Orthopädie-
mechaniker
Daxwanger Johanna, geb. Staudt,
Hausfrau
Drei Geschwister

Volksschule: 1958 - 1962 in Aschau/Chiemgau
1962 - 1971, Ludwig-Thoma-Gymnasium
in Prien/Chiemsee

Abitur: Juni 1971, ebenda

Krankenpflegedienst: Juli, August 1971 in der Orthop.
Kinderklinik Aschau, Chefarzt
Dr. Penners

Studium: Oktober 1971, Beginn des Medizin-
studiums an der Ludwig Maximilians-
Universität, München

Physikum: Oktober 1974, ebenda

Famulatur: April, September 1975 bei Frau
Dr. Landauer, Allgemeinmedizin,
in München

Praktisches Jahr: 1. Innere Medizin
Oktober 1977 bis Januar 1978
Krankenhaus Neuperlach,
Chefarzt Prof. Dr. Dieterle

2. Chirurgie

Februar bis Mai 1978

Hauptkrankenhaus Augsburg

Chefarzt Prof. Dr. Baumgartl

3. Kinderheilkunde

Juni bis September 1978

Hauner'sche Universitäts-Kinder-
klinik München,

Direktor Prof. Dr. Betke

3. Abschnitt der

Ärztlichen Prüfung:

Schriftlicher Teil 9. und 10.10.78

Mündlicher Teil 30.10.1978

